

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**RELACIÓN ENTRE PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y
RIESGO CARDIOVASCULAR ESTIMADO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ricardo García González

Director:

Jesús Millán Núñez-Cortés

Madrid, 2018

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**RELACIÓN ENTRE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y EL RIESGO
VASCULAR ESTIMADO.**

**AUTOR: RICARDO GARCÍA GONZÁLEZ
DIRECTOR: JESÚS MILLÁN - NÚÑEZ CORTÉS.**

**MADRID
2017**

DEDICATORIA

A mis padres, por tanta abnegación.

AGRADECIMIENTOS

Debo agradecer el apoyo de todas las personas que me han ayudado en mi profesión y en la realización de esta tesis:

A los pacientes que son siempre el principio y fin del esfuerzo del médico, sin ello todo carece de sentido.

Al profesor D. Jesús Millán Núñez-Cortés, director de la tesis, por su implicación y guía, especialmente en los momentos en los cuales flaqueaba la motivación.

A D. Javier Ortega Gaspar por su afable optimismo e inconmensurable ayuda sin los cuales habría sido imposible ejecutar este trabajo.

Al Dr. Luis Teigell García por tu esmerada tutoría durante mi residencia en el H.G.U Gregorio Marañón.

A todos los profesionales del H.G.U. Gregorio Marañón, especialmente a los médicos adjuntos y residentes del Servicio de Medicina Interna por su valiosa contribución a mi formación como médico.

A D. José María Bellón, estadístico del H.G.U. Gregorio Marañón.

ABREVIATURAS.

- **AF:** Antecedentes familiares
- **AGL:** Ácidos grasos libres
- **AHA:** American Heart Association
- **Apo:** Apolipoproteína
- **ATP-III:** Adult Treatment Panel III
- **CA:** Cintura abdominal
- **CI** Cardiopatía isquémica.
- **Col no HDL:** Colesterol no HDL
- **CPS** Cancer Prevention Study
- **CT:** Colesterol total
- **DM:** Diabetes mellitus
- **DM2** Diabetes mellitus tipo 2
- **EAC** Enfermedad arterial coronaria
- **ECV:** Enfermedad cardiovascular
- **FRCV:** Factores de riesgo cardiovascular
- **HARZARD**
- RATIO:** Razón de riesgo.
- **HDL:** Lipoproteínas de alta densidad (high density lipoprotein)
- **HTA:** Hipertensión arterial
- **IC:** Intervalo de confianza
- **INDANA** Individual data analysis of antihypertensive drugs intervention trials
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **LDL:** Lipoproteínas de baja densidad (low-density lipoprotein)
- **LPL:** Lipoproteinlipasa
- **NCEP:** National Cholesterol Education Program
- **NHANES:** National Health and Nutrition Examination Survey
- **NHLBI:** National Heart, Lung and Blood Institute
- **OR:** Odds ratio / Razón de probabilidad.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PAI-1:** Inhibidor del activador del plasminógeno 1 (Plasminogen activator inhibitor-1)
- **PCR:** Proteína C reactiva
- **RCV:** Riesgo cardiovascular
- **RI:** Resistencia a la insulina
- **ROC:** Receiver Operating Characteristic
- **SCORE:** Systematic Coronary Risk Evaluation
- **SM:** Síndrome metabólico
- **SOCS-3:** Supresor de la señalización de citoquinas 3 (Suppressor of Cytokine signalling 3)
- **SPSS:** Statistical Package for the Social Science
- **TA:** Tensión arterial
- **TAD:** Tensión arterial diastólica
- **TAS:** Tensión arterial sistólica
- **TG:** Triglicéridos
- **TNF:** Factor de necrosis tumoral (tumor necrosis factor)

TABLA DE CONTENIDO

I. RESUMEN:	1
II. INTRODUCCIÓN	16
III. ACTUALIZACIÓN DEL PROBLEMA:	19
III.1. La obesidad y su impacto en la morbilidad y mortalidad	19
III.2 Herramientas para estimación de riesgo vascular	39
III.3 La obesidad como parámetro independiente de riesgo vascular.	45
III.4. La estatura y su relación con el riesgo de enfermedad cardiovascular.	62
IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:	70
V. METODOLOGÍA:	73
V.1 Diseño y población del estudio.	73
V.2 Criterios de selección:	73
V.3 Métodos estadísticos:	74
V.4 Variables:	75
VI. RESULTADOS:	78
VI.1 Asociación general entre parámetros estudiados y riesgo vascular estimado.	78
VI.2 Distribución de los participantes en las distintas categorías de riesgo	79
VI.3 Distribución de los participantes por sexo y edad en las funciones de riesgo.	81
VI.4 Distribución del IMC en las distintas categorías de riesgo por funciones.	83
VI.5 Estratificación de los valores medios de IMC en función de género en las distintas categorías de riesgo.	85
VI.6 Distribución del peso en las distintas categorías de riesgo por funciones.	87
VI.7 Estratificación de los valores medios de peso corporal en función de género en las distintas categorías de riesgo.	88
VI.8 Distribución de los valores medios de la estatura en las distintas categorías de riesgo.	89
VI.9 Estratificación de los valores medios de la estatura corporal en función de género en las distintas categorías de riesgo.	90
VI.10 Impacto de la obesidad en la estratificación del riesgo.	92
VII. DISCUSIÓN:	95
VIII. CONCLUSIONES:	102
IX. REFERENCIAS	105

RESUMEN

I. RESUMEN:

RESUMEN BASE DE DATOS TESEO.

CONTEXTO: La obesidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, la principal causa de muerte en los países industrializados. Para estimar el riesgo de un primer evento vascular se han diseñado funciones con base a datos de distintas poblaciones. Se ha estudiado el impacto de la obesidad sobre la probabilidad calculada por las 4 ecuaciones más utilizadas (Framingham, Regicor, Score and Dorica), en la práctica clínica general.

MÉTODOS: Se ha realizado un estudio epidemiológico con 494 participantes mayores de 18 años sin historia previa de cardiopatía a los cuales se les midieron parámetros antropométricos básicos y se calcularon los riesgos de evento vascular agudo empleando 4 funciones distintas. Se realizó una regresión logística para evaluar la re-estratificación de la probabilidad calculada en función de la biometría.

RESULTADOS: Se encontró asociación entre la biometría y el riesgo estimado por las distintas funciones, siendo el del mayor impacto el IMC. La correlación entre la probabilidad de un primer evento cardiovascular, el peso y el IMC osciló entre 0,1 y 0,3. La talla mostró una relación inversa con el riesgo en los grupos de riesgo bajo sin alcanzar significación estadística. El IMC fue el parámetro con mayor influencia aumentando una media de 10% la probabilidad de ser re-estratificado de la categoría de bajo riesgo a una superior.

CONCLUSIONES: La biometría, especialmente el IMC, influye sobre la estimación del riesgo vascular según las 4 funciones, incrementándolo de forma modesta pero consistente, habitualmente empleadas para la prevención primaria en la práctica clínica.

TESEO DATABASE ABSTRACT

BACKGROUND: Obesity is an independent risk factor for the development of cardiovascular diseases, the main cause of death in industrialized countries. Several functions have been designed based upon data from various populations to estimate the risk of a first cardiovascular disease event. The impact of obesity over the calculated probability has been studied and analyzed using the 4 best known equations (Framingham, Regicor, Score and Dorica), which are the most common equations used in clinical general practice.

METHODS: An epidemiologic study has been completed with 494 participants aged over 18 years old, with no previous record of heart disease in their clinical histories. Basic anthropometric parameters were evaluated on these 494 patients with the purpose of calculate the vascular occlusive event by using 4 different functions. A logistic regression was obtained to evaluate the re-stratification of the calculated probability as a function of the biometry.

RESULTS: An association in between the biometry and the estimated risk with the 4 evaluated functions was found, obtaining the IMC the parameter with major impact. The correlation between the probability of a first cardiovascular disease event, the body weight and the IMC ranged from 0,1 to 0,3. The height showed an inverse relationship with the risk for groups with low risk, although this association did not reach a statistically significant correlation. The IMC was the parameter with the higher influence in the study, increasing approximately a 10% the like hood of being re-stratificated from a low risk to a upper risk category.

CONCLUSIONS: The biometry, and specially the IMC, influence on the estimation of vascular risk in accordance with the 4 equations (Framingham, Regicor, Score and Dorica) which are normally used for primary prevention of cardiovascular disease in clinical general practice, gradually increasing the vascular risk, namely biometry and IMC show a proportional and consistent association with the vascular risk.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la primera causa de mortalidad en los países industrializados, especialmente en occidente. Ello se debe en gran medida a la alta prevalencia de factores de riesgo modificables y no modificables, tales como el envejecimiento de la población, la dislipemia, la diabetes, la hipertensión arterial y el tabaquismo.

Desde mediados del siglo XX se ha estudiado la asociación entre la obesidad y el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares con resultados controvertidos debido a la dificultad metodológica para controlar las múltiples variables de confusión en los trabajos realizados, así como la heterogeneidad de las poblaciones empleadas. No obstante, existe suficiente evidencia que sostiene que la obesidad no es sólo un estadio fisiopatológico previo al desarrollo de factores clásicos de riesgo vascular si no que incrementa de forma independiente dicho riesgo.

La obesidad es considerada por la OMS como una pandemia(1); en EE. UU en torno al 20% de los varones y el 25 % de las mujeres son obesos(2) mientras que en Europa las cifras fluctúan en torno 15 % en hombres y 22% en mujeres dependiendo del país(1). En nuestro país las cifras oscilan en torno al 28%(3), siendo discretamente mayor en las mujeres (4). Existen múltiples estudios que sugieren que el tejido adiposo, especialmente el localizado en la región abdominal, es metabólicamente muy activo y que su exceso puede producir múltiples alteraciones endocrinas y pro - inflamatorias contribuyendo a la disfunción endotelial e incrementando por ende el riesgo de desarrollar patología cardiovascular. (5, 6)

Es por ello que se han desarrollado funciones que permiten estimar el de riesgo de desarrollar un evento vascular en los pacientes sin antecedentes con la finalidad de identificar a las personas con mayor riesgo para realizar intervenciones de prevención primaria. Sin embargo, las funciones más empleadas en la práctica clínica habitual no incluyen la obesidad en la determinación cuantitativa del riesgo como lo son la escala FRAMINGHAM, SCORE, REGICOR Y DORICA. Debido a la elevada

prevalencia de la obesidad y su relación con el desarrollo en enfermedad cardiovascular parece justificado estudiar su impacto en la estratificación del riesgo en prevención primaria.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS: Se ha establecido como hipótesis general de este trabajo determinar si existe alguna relación positiva entre los parámetros antropométricos clásicos (como medida subrogada de la adiposidad corporal) y el riesgo cardiovascular estimado mediante las funciones disponibles en la práctica habitual.

Así mismo se considera como objetivo principal valorar la fuerza de asociación entre el riesgo vascular cuantificado según las escalas de Framingham, SCORE, REGICOR Y DORICA y la biometría básica (estatura, IMC y peso corporal).

MÉTODOS: Se ha realizado un estudio epidemiológico, transversal, observacional, no controlado, realizado en la Unidad de Lípidos del Hospital Universitario Gregorio Marañón. Los pacientes manifestaron su consentimiento verbal para la medición de medidas antropométricas y se recogieron datos socio demográficos, epidemiológicos, sobre co- morbilidades, antropométricos, analíticos y datos morbimortalidad obtenidos a través la historia clínica electrónica.

Se incluyeron un total de 495 pacientes reclutados durante el periodo (2009-2015) en los cuales se determinó el riesgo vascular para prevención primaria empleando las 4 principales funciones para estimación del riesgo vascular utilizadas habitualmente en la práctica clínica (FRAMINGHAM SCORE, SCORE, REGICOR, DORICA). En algunos participantes no fue posible aplicar alguna ecuación por ausencia de datos para dicha función específica.

Los datos obtenidos fueron analizados empleando el programa estadístico SPSS en su versión 15.0. Se realizaron tablas y gráficos para la estadística descriptiva realizándose posteriormente estudio de normalidad de la muestra con el método de Kolmorov – Smirnoff, contraste de hipótesis empleando análisis de varianza con análisis post hoc mediante Bonferroni. Finalmente se realizó una

regresión logística para valorar el impacto estadístico de los parámetros antropométricos estudiados en el riesgo estimado con las 4 funciones objeto de estudio.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN: Se determinó el riesgo vascular a 495 personas, de las cuales 174 eran varones con las 4 funciones de riesgo. Debido a que las ecuaciones difieren en algunos factores (por su propio diseño) y a la ausencia de alguno de dichos datos demográficos no fue posible emplearlas en todas las unidades muestrales quedando por tanto distribuidas de la siguiente manera: DORICA 329 (112 varones y 216 mujeres, REGICOR 295 (74 hombres y 221 mujeres), SCORE 367 (127 varones y 240 mujeres) y finalmente FRAMINHAM con la totalidad de los participantes (495), en los 4 grupos se mantuvo una proporción varones /mujeres en torno a 1:3. La mediana de edad en la muestra fue de 54,5 años, siendo de 54 en los varones con un rango inter-cuartílico de 28 y 30 años respectivamente. Al comparar los grupos por funciones no se hallaron diferencias significativas entre ellos (0,7 Mann – Whitney, valor de p 0,48)

Al aplicar las funciones de riesgo se encontró que las funciones que atribuyen más riesgo son las de Framingham y SCORE con un 11,94% y un 8,99% respectivamente; este hecho concuerda con la opinión general de que existe una sobre-estimación del mismo al aplicarse en poblaciones con menor prevalencia de patología cardiovascular como ocurre en la zona del mediterráneo. En el caso de SCORE se incluyeron cohortes muy numerosas procedentes de países del norte de Europa con altas tasas de mortalidad acumulada por enfermedad cardiovascular como son Finlandia (12,8% varones, 2,66% en mujeres, 18.083 participantes), Rusia con (11,91% en varones, 2,37% en mujeres, cohorte de 3325), Noruega (7,91%, 1,95% respectivamente en 24.438 individuos) y Alemania con (4,72%, 1,15%) (7); también la prevalencia de obesidad en estos países puede ser mayor al 20%, como es el caso de Alemania cifras tan altas como un 26.8 % en mujeres y 20,5 % en varones o Lituania (datos de la antigua URSS) con 22% en hombres y 45% en mujeres.(1)

Así mismo, en EE. UU la prevalencia de obesidad se ha ido incrementando con el paso del tiempo desde mediados del siglo XX con cifras del 20% en varones y 25% en mujeres (2) y la mortalidad general acumulada por cardiopatía ascendía, en 2007, al 36%(8). Teniendo en consideración tales datos epidemiológicos es previsible que la función Framingham (diseñada con los datos de esta población) sobre-estime el riesgo en los países del sur de Europa.

En el caso de España la mortalidad acumulada es bastante más baja (2,81% en varones y 0,94% en mujeres) al igual que Francia e Italia, con tasas menores al 5%(7). No obstante, es importante destacar que la mortalidad cardiovascular sigue siendo la principal causa de muerte con un total de 390.419 defunciones (30,1%) en 2013 (9) y que la prevalencia de la obesidad se ha incrementado hasta casi el 20%. (10)

Al estudiar la fuerza estadística de asociación general entre el riesgo estimado y los 3 parámetros antropométricos objeto de estudio se encontró que la correlación entre la probabilidad de un primer evento cardiovascular, el peso y el IMC osciló entre 0,1 y 0,3. La talla mostró una relación inversa con el riesgo en los grupos de riesgo bajo sin alcanzar significación estadística, probablemente debido al tamaño de la muestra.

De los 3 parámetros antropométricos el IMC fue el que demostró mayor asociación con la estratificación del riesgo; se encontró una diferencia significativa en torno a 1,5 kg/m² entre las 2 categorías de menor riesgo en las 4 funciones, aumentando un 10% la probabilidad de ser re-estratificado de la categoría de bajo riesgo a una superior. Al estratificar por sexo se encontró que ese incremento se producía a expensas de las mujeres especialmente en el grupo clasificado con DORICA. El peso corporal tuvo un comportamiento similar con diferencias significativas de entre 2 y 6 kg entre las categorías de bajo riesgo, nuevamente a expensas del grupo de mujeres.

Con relación a la estatura se encontraron diferencias significativas en torno a 2-3 cm en las categorías de bajo riesgo según Framingham, pero no en las otras funciones excepto al estratificar por sexo lo cual permite corregir por la variabilidad fisiológica en la talla. En ambos grupos se hallaron diferencias que oscilaban alrededor de 3 cm de media en las mujeres y de 4 cm en los varones entre las categorías de más bajo riesgo. Sin embargo, al estudiar el impacto de estas diferencias en la cuantificación del riesgo estimado no se encontró significación estadística lo cual puede deberse a que probablemente las diferencias reales en la población son mayores siendo posible detectarlas en su dimensión real debido al tamaño de la muestra. En trabajos previos las diferencias en el desarrollo de patología cardiovascular solían aparecer cuando se alcanzaban diferencias de al menos una desviación estándar entre la estatura de ambos grupos.

Entre las limitaciones de este estudio destaca, como la más relevante, la escasa presencia de obesos ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) lo cual dificulta enormemente la detección de diferencias en el impacto sobre la estratificación del riesgo. Aunque algunos estudios sugieren un incremento de la mortalidad y morbilidad cardiovascular en las personas con sobrepeso, el incremento de la prevalencia e incidencia de esta patología han manifestado con mayor consistencia en aquellos con IMC mayores de 30 y especialmente en aquellos con obesidad extrema ($\text{IMC} > 45 \text{ kg/m}^2$). Otra limitación importante ha sido el tamaño de la muestra que impide detectar diferencias en grupos etarios determinados especialmente en los mayores de 80 años.

CONCLUSIONES: Existe suficiente evidencia para proponer que los parámetros antropométricos básicos, especialmente el IMC, pueden contribuir de forma modesta, aunque consistente a la estratificación del riesgo estimado al tratarse de indicadores subrogados de la proporción corporal de tejido adiposo. En consecuencia, se puede considerar el exceso de éste último como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades del aparato cardiocirculatorio.

El IMC incrementa en torno a un 10% la probabilidad de ser re-estratificado de la categoría de bajo riesgo a la inmediatamente superior por cada incremento de 1

kg/m². No se hallaron diferencias con respecto al peso excepto en la escala REGICOR en la cual se halló una probabilidad del 9% de ser clasificado de riesgo ligero en lugar de riesgo bajo por cada incremento de 1 kg de peso. Si bien se encontraron diferencias significativas de estatura entre las categorías, especialmente las de bajo riesgo, no se pudo demostrar estadísticamente un impacto de las mismas en la cuantificación del riesgo estimado.

No se hallaron diferencias en las medianas de edad en los grupos de las 4 funciones ni entre las distintas categorías al estratificar por edad. Ello podría deberse al tamaño de la muestra que impide discriminar diferencias entre los grupos en los cuales la edad ha demostrado ser un efecto modificador del riesgo vascular, probablemente incrementándolo en las personas más jóvenes y disminuyéndolo en los ancianos.

Parece relevante realizar estudios en el futuro con una muestra mayor que incluya un número más representativo de personas con obesidad mórbida y en las edades extremas de la vida con un control más estricto de los factores de confusión lo cual podría permitir determinar con mayor precisión el impacto de la obesidad en la cuantificación del riesgo estimado con las funciones ampliamente utilizadas en la práctica clínica general.

ABSTRACT

BACKGROUND: Cardiovascular diseases remain being the main cause of death in industrialized countries, especially in occidental countries. The main reason of this fact is the pervasiveness of risk factors modifiable and nonmodifiable, such as the ageing of the population, diabetes, arterial hypertension, dyslipemia and smoking habits.

The association between obesity and the risk of suffer from cardiovascular diseases has been studied from mid-20th century obtaining controversial results due to the high difficulty in the methodology applied to control all multiple variables of confusion from all studies, as well as the heterogeneity of the populations involve on these studies. Therefore, exist sufficient evidence which sustent that obesity is not only a physiopathological stage previous to the development of classical vascular risk factors, instead obesity increase by itself these risks.

According to the World Health Organization (WHO), obesity is considered as a global pandemic (1); in United States obesity was estimated to be 20% for men and 25% for women (2), whereas this figures in Europe fluctuate to about 15% for men and 22% for women depending on the country (1). In Spain, our country, these figures oscillate around 28% (3), being discreetly higher for women (4). Multiples studies suggest that adipose tissue in abdominal regions is metabolically very active and an excess could produce multiple endocrine and pro-inflammatory alterations contributing to endothelial dysfunctions leading to an increase of risk to develop a cardiovascular disease (5, 6).

As consequence of all these facts, several functions have been designed to enable the estimation of risk to develop a first cardiovascular disease event on patients without antecedents with the purpose of identifying people with highest risk eligible for intervention of primary prevention. However, the most common equations used in clinical general practice do not consider obesity in the quantitative determination of risk, as for instance FRAMINGHAM, SCORE, REGICOR and DORICA scales. Understanding the high prevalence of obesity and its relation with the development of

cardiovascular diseases substantiate the study on the impact of stratification of risk during primary prevention.

HYPOTHESIS AND OBJECTIVES: It has been established as the general hypothesis of this very thesis the determination of a positive relation, if exist, between the classical anthropometric parameters (surrogate measurement of body adiposity) and the estimated cardiovascular risk obtained from the available functions in general practice.

Furthermore, the main objective is the evaluation of the strength of the association between the quantified vascular risk in accordance with FRAMINGHA, SCORE, REGICOR and DORICA scales, as well as the basic biometry (height, IMC, body weight).

METHODS: An epidemiologic, transversal, observational, not controlled study has been completed in the Lipids Unit of Gregorio Marañón University General Hospital in Madrid. All participants gave consent to allow all anthropometric measurements and access to the required medical information from theirs medical histories. A total of 495 participants were involved in this study, which took place from 2009 to 2015. The vascular risk for primary prevention was evaluated to all these patients by applying the 4 main equations for the estimation of vascular risk used in clinical general practice (FRAMINGHAM SCORE, SCORE, REGICOR, DORICA). To some of these participant was not possible the application of some of these equations since there was absence of data for this very precise function.

The collected data was analyze using SSPS (version 15.0), an advance and professional application that enable the statistical analysis. Tables and graphs were represented for the descriptive statistical analysis, developing afterwards an assessment of normality are Kolmogorov-Smirnov (K-S), comparison of hypothesis using variance analysis with post-hoc analysis by Bonferroni. Finally a logistical regression was reached for the assessment of the statistical impact of the studied anthropometric parameters of the estimated risk with the 4 equations involved in this study.

RESULTS AND DISCUSSION: The vascular risk of 495 people was determined with the 4 equations of risk, from which 174 were male and the others female adults. These 4 equations take different factors into account (from its own design) and the absence of some demographic parameters was not possible to apply them over all sampling units. The distribution of the samples was consequently as follows: DORICA 329 (127 men and 240 women), REGICOR 295 (74 men and 221 women), SCORE 367 (127 men and 240 women) and finally FRAMINHAM (174 men and 321 women). The ratio between male and female adults was maintain in these 4 groups approximately 1:3. The distribution of samples had an average age of 54.5 years, being 54 for male adults with an interquartile range of 28 and 30 years respectively. The comparison of groups over functions represents no significant difference between them (0,7 Mann – Whitney, p value 0,48).

The outcome of applying the risk functions was that the most elevated risks are for both Framingham and SCORE, estimating a risk of 11,94% and 8,99% respectively; this fact matches with the general opinion which established a risk over-estimated when is applied to populations with lower prevalence to cardiovascular diseases as it happens in the region of the Mediterranean coast. For SCORE very numerous cohorts were included from countries of North Europe with high mortality rate accumulated for cardiovascular disease as are Finland (12,8% men, 2,66 for women, 18.083 participants), Russia (11,91% men, 2,37% women, cohort of 3325), Norway (7,91%, 1,95% respectively for men and women with a total of 24.438 people involved) and Germany (4,72%, 1,15%) (7); additionally the prevalence to obesity of the above mentioned countries rise over 20%, as it is the case of Germany with very high figures as 26,8% for women and 20,5% for men or Lithuania, (data from USSR) with 22% for men and 45% for women. (1).

Similarly, the prevalence to obesity in USA has gradually increased over time from mid-20th Century to figures of 20% for men and 25% for women (2) and the accumulated general mortality rate due to cardiopathology increased, in 2007, to 36% (8). Taking into consideration the exposed epidemiologic data is predictable that

Framingham equation (designed with data from USA population) over-estimate the risk in countries of South Europe.

The accumulated mortality rate for cardiopathology in Spain is considerably lower (2,81% for men and 0,94% for women), as well as France and Italy, with rates below to 5% (7). Hence, is outstanding that cardiovascular mortality remains the main cause of death with 390.419 deaths (30,1%) during 2013 (9) and that prevalence to obesity has also increased to roughly 20%. (10)

While studying the statistic strength of the al association between the estimated risk and the three anthropometric parameters (height, IMC and body weight) was determined that the correlation between the probability of a first cardiovascular event, the body weight and IMC fluctuates between 0,1 and 0,3. The height showed an inverse relationship with the risk for groups of low risk without reaching any statistical significance, probably due to the size of the sample.

From these 3 anthropometric parameters, IMC was the one that exhibited better association with the risk stratification; a significant difference of 1,5 kg/cm² was found between the 2 categories of lower risk for the 4 evaluated functions, increasing 10% the probability to be re-stratified from the low risk category to an upper one. The stratification by sex determined that this increase it happened at the expenses of women especially in the group classified with DORICA. The body weight had a similar behavior with significant differences from 2 to 6 kg between low risk categories, once more at the expenses of the group of women.

In relation to height, significant differences of 2-3 cm were found in low risk categories in accordance to Framingham, but no in the other three equations except when it was stratified by sex. The reason is that the stratification by sex enables the correction by the physiological variability of the height. In both groups were obtained differences that fluctuate between 3 cm from the average in women and 4 cm for men between low risk categories. However, there was not found statistical significance when it was studied the impact of these differences in quantification of estimated risk.

The reason for that could probably be the real differences in the population are more elevated, being possible the determination of its real dimension due to the size of the sample. In previous articles it has been reflected that the discrepancies in the development of cardiovascular pathology used to appear when differences of at least one standard deviation was reached between the heights of both groups.

Between the limitations of this study is remarkable, as the most relevant, the low presence of obesity ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) which is a major constraint in the detection of differences on the impact in regards to the risk stratification. Nevertheless some studies suggest an increase in mortality and cardiovascular morbidity, in people with overweight the increase of the prevalence and incidence of this pathology have expressed with more consistency in those which IMC were higher than 30 and especially in those with extreme obesity ($IMC > 45 \text{ kg/m}^2$). Other important limitation has been the size of the sample, which prevent the detection of differences in certain age groups, especially with ages above 80 years old.

CONCLUSIONS: There is sufficient evidence to propose that basic anthropometric parameters, especially IMC, could contribute in a modest but consistent way the stratification of estimated risk. The main reason for this statement is that the analyzed parameters are surrogate indicators of the corporal percentage of adipose tissue. Consequently, it could be considered that the excess of this parameter as an independent risk factor for the development of circulatory system diseases.

It has been established as the general hypothesis of this very thesis the determination of a positive relation, if exist, between the classical anthropometric parameters (surrogate measurement of body adiposity) and the estimated cardiovascular risk obtained from the available functions in general practice.

IMC increasing approximately a 10% the likelihood of being re-stratified from a low risk to an upper risk category, one category immediately superior for each increment of 1 kg/cm^2 . Discrepancies related to weight were not found excepting REGICOR scale, for which a probability of 9% was classified as light risk instead of

low risk for each increase of 1 kg of body weight. Although significant differences were found in heights between categories, especially for low risks, it could not statistically demonstrate the impact of heights to the quantification of the estimated risk.

Differences in average of age were not found between groups of the 4 equations, neither in between categories when trying to stratificate by ages. The reason for that could be the small size of the sample, that prevent the discrimination of difference between groups where it has been already demonstrated to be a modifier effect of vascular risk, probably increasing for younger people and decreasing for seniors.

Seems relevant the development of future studies with a bigger sample that could add a more representative number of people with morbid obesity and covering a wider range of ages with a more restricted control of confusion factors, which will enable the determination of the association with more precision in the impact of obesity when quantifying the estimated risk with equations normally used for primary prevention of cardiovascular disease in clinical general practice (FRAMINGHAM, REGICOR, SCORE and DORICA).



INTRODUCCIÓN

II. INTRODUCCIÓN

Que las enfermedades cardiovasculares sigan siendo la primera causa de morbimortalidad en nuestro medio se debe, en gran medida, a la elevada prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular: dislipemia, hipertensión arterial, tabaquismo y diabetes mellitus.

Todos y cada uno de estos factores, en mayor o menor medida, se encuentran infra diagnosticados, y –consecuentemente- infra tratados y –derivado de este hecho- infra controlados. Además, la convergencia de algunos de estos factores simultáneamente, añade una complejidad adicional para emprender acciones concretas de cara a una correcta prevención cardiovascular. De hecho, la presencia de factores de riesgo metabólicos con una base común es uno de los mayores retos para reducir el riesgo cardiovascular poblacional. Y es por eso por lo que la pandemia que el mundo occidental está sufriendo de diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y obesidad visceral, es un reto sanitario y social.

La obesidad ha adquirido dimensiones de pandemia, afectando tanto a países industrializados como aquellos en vías de desarrollo, aumento que va de la mano con otras alteraciones metabólicas tales como la diabetes. En la primera década el siglo XXI, se estima que viven en el planeta 312 millones de obesos y 1,100 millones de personas con sobrepeso (11). En Sudamérica existían en el año 2000 13,3 millones de casos de diabetes y se espera para el año 2030 un incremento del 148% (33 millones), en India el aumento proyectado asciende hasta el 150% (de 31,7 a 79,4 millones de personas) y en África un incremento del 162% (de 7,1 a 18,6 millones) (12)

En los países industrializados el problema no es menor. EE. UU en torno al 20% de los varones y el 25 % de las mujeres son obesos (2) mientras que en Europa las cifras fluctúan en torno 15 % en hombres y 22% en mujeres dependiendo del país(1). En nuestro país las cifras oscilan en torno al 28% (3), siendo discretamente mayor en las mujeres (4).

La obesidad, ante todo y fundamentalmente la conocida como adiposidad visceral es un elemento muy común en el resto de las complicaciones metabólicas con un elevado riesgo cardiovascular, hasta el punto de que es considerada – frecuentemente- una situación pre diabética, y –por otra parte- es muy determinante a la hora de diagnosticar un síndrome metabólico (13), llegando a ser en algunos casos un criterio “sin a qua non”. Sin embargo, los parámetros antropométricos no se suelen incluir en el cálculo del riesgo cardiovascular, llegando a producirse la paradoja de que dos personas distintas con índice de masa corporal o perímetro de la cintura bien distintos pueden llegar a tener un riesgo cardiovascular calculado muy semejante si es que las variables habitualmente incluidas en las tablas de cálculo son también semejantes.

En el fondo de este razonamiento estriba el pensamiento, acaso incompleto, de que la presencia de obesidad ya ha de influir en el resto de los parámetros metabólicos, y por tanto, aunque sea indirectamente la estamos contemplando al realizar un cálculo del riesgo con los medios tradicionales. Sin embargo, sabemos bien que la obesidad por sí misma es un factor de riesgo, al margen de cuál sea la repercusión que tenga en el resto de factores de riesgo. En consecuencia, bien estaría incluir o modular el riesgo cardiovascular de acuerdo con la existencia o no de una adiposidad visceral, valorada mediante los métodos clínicos convencionales que se han asociado a esta condición.

El estudio que se presenta surge del interés por ofrecer una visión panorámica de si los parámetros antropométricos y el cálculo del riesgo cardiovascular, empleando distintos instrumentos de los conocidos como convencionales y suficientemente validados, se encuentran relacionados. Y en consecuencia si las existencias de alteraciones en tales parámetros antropométricos tienen una repercusión en el cálculo de dicho riesgo.

Si los resultados que se ofrecen resultaran significativos, ello podría suponer un aval a la posibilidad de que en el cálculo del riesgo individual se tenga en consideración las condiciones clínicas que informan de una adiposidad visceral.



ACTUALIZACIÓN DEL PROBLEMA

III. ACTUALIZACIÓN DEL PROBLEMA:

III.1. La obesidad y su impacto en la morbimortalidad

La obesidad, especialmente la localizada a nivel intra-abdominal, difiere de la subcutánea en varios aspectos relevantes. El tejido adiposo central es más susceptible a los cambios hormonales y es metabólicamente más activo, presenta mayor cantidad de células, mayor flujo sanguíneo, presencia de receptores de mayor calidad de corticoides, andrógenos y lipólisis inducida por catecolaminas; así mismo se encuentra en íntima relación con el flujo portal y su incremento puede aumentar el aporte de ácidos grasos no esterificados al hepatocito.

El adipocito, especialmente el localizado en el abdomen, es un factor importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina y en el desarrollo del síndrome metabólico (5, 6). Se ha descrito además que las mujeres premenopáusicas tienen mayor actividad, tanto cuantitativa y cualitativa, de lipoprotein lipasa en el tejido graso subcutáneo más notable en las regiones glútea y femoral. La insulina inhibe la movilización de ácidos grasos desde la grasa y activa la lipoprotein lipasa, pero esta regulación es relativamente débil y con diferencias significativas entre los distintos tejidos lo que conlleva a una distribución topográfica característica del tejido adiposo.

La asociación entre la mortalidad general y el IMC puede expresarse con curvas en forma de U o de “J”; en la primera el riesgo más bajo se encuentra en la población con un IMC en rango normal elevándose en los individuos con pesos extremos y en la segunda el incremento en la mortalidad es más relevante a medida que se incrementa el IMC.

Singh et al (15) quienes estudiaron dicha relación en una cohorte prospectiva de 20,346 participantes con edades comprendidas entre 25 y 84 años. Hallaron que la razón de mortalidad en la población con edad comprendida entre 55 y 84 años fue estadísticamente significativa en ambos sexos; en varones fue de 1,4 y en mujeres de

1,5 a los 12 años de seguimiento. (participantes con IMC entre el tercer y quinto quintil de la muestra). Con respecto a los individuos con edades entre los 25 y 54 años el cociente de mortalidad total fue de 1,9 para las mujeres y de 1,5 para los varones (en los últimos no se alcanzó significación estadística). Similares resultados fueron publicados por el equipo de Toumiletho(16) tras analizar la mortalidad por infarto agudo de miocardio en un estudio prospectivo realizado con una cohorte de 3786 varones y 4120 mujeres; la mortalidad se incrementó significativamente, en los varones, a partir de un IMC superior a 29 kg/m².

En la misma línea se encuentran los resultados de Comstock et al (17), quienes estudiaron la asociación entre el grosor del pliegue tricipital y la mortalidad en una cohorte de 24.000 encontrado que esta última se incrementaba proporcionalmente desde un grosor de 0-4, considerado normal (forma de J) hasta alcanzar valores máximos en la categoría con más de 10 mm de grosor. En este trabajo el cociente de mortalidad por todas las causas fue de 112 en el grupo con pliegue mayor a 1 cm y de 98 en el grupo con pliegue normal; la razón de mortalidad por enfermedad cardiovascular (compuesta por enfermedad arterial coronaria, ictus e hipertensión) fue de 91, 97 y 118 en las categorías de grosor de pliegue de 0-4, 5-9 y más de 10 mm respectivamente.

La mayoría de los trabajos que han evaluado la relación entre la probabilidad de muerte y la obesidad han sido realizados en Estados Unidos. Un estudio realizado con 359.387 pacientes procedentes de nueve países europeos (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) analizó la asociación entre el índice de masa corporal y la probabilidad de muerte estratificando los grupos de acuerdo al centro de estudio y la edad al momento del reclutamiento, el sexo, nivel académico, hábito tabáquico, actividad física, y estatura. (18)

Durante los 9,7 años de seguimiento fallecieron 14723 participantes, en este grupo presentaron la menor probabilidad de morir los que presentaban un índice de masa corporal de 25,3 en el caso de los varones y 24,3 en las mujeres.

Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con las categorías propuestas por el Instituto nacional de salud de Estados Unidos (bajo peso, peso normal, obesidad y sobrepeso). De entre las causas de muerte destacan en primer lugar las neoplasias (5429) seguidas por los eventos vasculares (3443) enfermedades respiratorias (637), 2209 atribuidas a otras causas y 3005 de causas no especificadas; la media de edad fue de 51 años con una desviación estándar de 10,4. El riesgo relativo de muerte estaba incrementado tanto en el grupo de bajo peso (IMC menor a 18,5) como en los estratos con sobrepeso y obesidad así como en los varones (ligera pero con significación estadística).

Existe una correlación estadística entre el riesgo de muerte y la circunferencia abdominal (circunferencia a nivel de la cadera y consciente cintura cadera). Por cada incremento de 5 cm de circunferencia abdominal el riesgo de muerte se incrementaba por un factor de 1,17 en los varones y de 1,13 en las mujeres (sin diferencias significativas entre ellos, valor de $p < 0,24$).

Por otro lado, la asociación entre la circunferencia abdominal, el cociente cintura-cadera y el riesgo de muerte parece ser más débil a medida que se incrementa el índice de masa corporal. Los pacientes que se encontraban en el tercio inferior de la distribución del índice de masa corporal con mayor conferencia abdominal (quintil superior) tenían mayor riesgo de muerte que los individuos con un índice de masa corporal medio y perímetro abdominal bajo (quintil inferior).

En el caso de las personas con peso corporal normal se encontró que las que tenían circunferencia abdominal (medida a nivel de cintura, así como el cociente cintura/cadera) en el quintil superior tenían un riesgo relativo mayor en comparación con las tenían valores en el quintil inferior.

El gran tamaño de la muestra de este estudio ha permitido estimar con una precisión aceptable el efecto de la grasa abdominal en el riesgo de muerte independientemente de la obesidad general. El cociente de cintura cadera es un marcador más específico de la distribución de la grasa corporal al compararla con el

índice de masa corporal; debido a la poca correlación lineal potencial de la primera con el IMC. A pesar de ello se ha sido propuesto medir la circunferencia abdominal en la práctica clínica por ser más simple de realizar e interpretar.

En este estudio (al igual que en otros realizados previamente) la correlación entre IMC y riesgo de muerte es mayor en el grupo de los no fumadores que en el de los fumadores lo cual se debe a que los individuos que fuman suelen tener un peso corporal menor pero un mayor riesgo de muerte para lo esperable por su IMC. De hecho, las personas que fuman tienden a tener una distribución del tejido adiposo metabólicamente más adversa con tendencia al depósito central/ abdominal.

Otro hecho a destacar es que las personas mayores pueden tener un riesgo de muerte asociado a la obesidad menor que las personas jóvenes debido a que suelen tener enfermedades subyacentes/debilitantes no diagnosticadas. Con respecto al sexo también se encontró que el impacto de la obesidad sobre el riesgo de muerte fue mayor en los hombres jóvenes que en los mayores sin que esto se haya observado en el grupo de las mujeres, no está claro el mecanismo por el cual esto ocurre y posiblemente se encuadre en el contexto de la interacción de varios factores biológicos.

Tal y como se ha comentado previamente el tejido adiposo, especialmente en la abdominal, libera mediadores metabólicos que pueden contribuir al desarrollo de enfermedades crónicas lo cual puede explicar el mecanismo mediante el cual este depósito del visceral puede asociarse de forma independiente del IMC con el riesgo de muerte. Como es bien sabido que la grasa visceral suele correlacionarse más con el IMC en el caso de los varones que las mujeres.

En resumen, parece importante incluir las tres mediciones (ratio cintura/cadera, circunferencia abdominal e IMC) en la valoración del riesgo de muerte atribuida a la obesidad, especialmente en los individuos con peso corporal total en el rango considerado como normal (IMC 18-25).

En la misma línea de investigación, Stevens et al (19) al estudiaron el efecto de la edad sobre la asociación entre la obesidad y la mortalidad, en este trabajo se seleccionaron 62,116 hombres y 262.965 mujeres de raza caucásica de más de 30 años de edad a través de un cuestionario en el cual los participantes se auto-asignaban el peso corporal y la estatura entre otros datos demográficos. Se excluyeron del análisis a todos los fumadores y ex-fumadores, gestantes, pérdida involuntaria de más de 4,5 kg en los 2 años previos o subsiguientes al reclutamiento, los fallecimientos dentro del primer año de seguimiento y las personas con antecedentes de cardiopatía o neoplasias, así como aquellos con bajo peso (IMC menor a 18,5).

Esta cohorte formaba parte del Cáncer Prevention Study (CPS) (20) pero al no ser una representación real de la población emplearon el estudio NHANES III (21) como grupo “control” debido a que era más representativa de la población general y los datos antropométricos fueron medidos de forma estandarizada por los investigadores.

Encontraron que el IMC tendía a aumentar proporcionalmente a la edad hasta los 60 años en las 2 series y en ambos sexos, aunque la media de IMC fue discreta, aunque significativamente mayor en el NHANES III. Globalmente en la cohorte obtenida del CPS la mortalidad se incrementó significativamente entre el 7-27% en los varones y mujeres mayores de 40 años con sobrepeso, pero no se observó en los primeros cuando superaban los de 70 años (valor de $p < 0,1$). Con respecto a los obesos el riesgo relativo de muerte se incrementó en todos los grupos de edad, desde los 30 hasta los 80 años con un valor de p de 0,01 en varones y 0,04 en mujeres mayores de 70 años, 1,24 y 1,15 respectivamente.

El número de muertes atribuidas fue mayor en la cohorte del NHANES III (21) con 1333 en hombres y 1118 en mujeres por cada 100.000 individuos y de 1,249 y 779 respectivamente en el CPS(20), diferencia de los autores atribuyen a la mayor prevalencia de sobrepeso en la primera. Con respecto a la estratificación por sexo cabe descartar la baja mortalidad que presentaban las mujeres en la categoría de

sobrepeso, especialmente en las mayores de 70 años con cifras en negativo (menos 2 y menos 5) de exceso de muertes.

Determinaron además los años de vida perdidos atribuidos al sobrepeso y la obesidad; estos últimos perdían más años en comparación con los individuos con IMC entre 18,5 y 24 del mismo grupo etario; por ejemplo, los varones y mujeres jóvenes obesos perdían 1,06 años y 0,91 respectivamente en contraste con los obesos mayores de 70 años cuyas cifras superaban los 3 años por persona. (19)

El efecto modulador de la edad entre el IMC y la mortalidad sigue siendo un aspecto controvertido, especialmente en las personas de edad avanzada. Janssen y Mark (22) han publicado un metanálisis con base a 26 estudios previos. En la muestra con sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m²) encontraron que la mortalidad global fue de 1 encontrado un leve pero significativo incremento de riesgo en las cohortes con seguimiento mayor de 10 años (RR 1,03 IC 95% 1-1,07). En el grupo de los obesos (IMC > 30 kg/m²) el riesgo relativo global fue de 1,10 (IC 95% 1,06-1,13) siendo discretamente mayor en mujeres (1,18 vs 1,10 en varones) y especialmente en las cohortes seguidas durante más de 10 años. Algunas series que han incluido ancianos mayores de 80 años no han encontrado diferencias de mortalidad entre los subgrupos con sobrepeso obesos, de hecho, 2 autores finlandeses han reportado una leve reducción de la mortalidad; solo entre los obesos se han encontrado un leve incremento de mortalidad.

Continuando con el estudio de la hipótesis de que el IMC alto no se asocia en los ancianos a un incremento de la mortalidad, Mattila et al (23) encontraron en una cohorte de 674 finlandeses mayores de 85 años (Tempere- Finlandia) que la mortalidad disminuyó en la medida en la cual se incrementaba el tejido graso corporal; tras 5 años de seguimiento esta fue de un 85% en los ancianos con IMC menor a 20 y de 53% en los que entraban en la categoría de más de 30. También empleando una cohorte de Tempere compuesta por adultos mayores con edades comprendidas entre 84-88 años, el equipo de Rajala (24) publicó resultados similares, con incremento de la mortalidad en los participantes con IMC menor a 22 kg/m²

alcanzando significación estadística solo en las mujeres (solo el 25% de la muestra estaba constituida por varones); no encontraron aumento significativo de la mortalidad en los individuos con $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$; si encontraron un aumento del riesgo en aquellos con fluctuaciones de peso en más de 2 kg a partir del primer año de seguimiento.

El grupo de Kalmijn et al (25) analizaron la relación entre algunos parámetros antropométricos y las mortalidad en una cohorte de 8000 de varones de edad avanzada (media de edad de 77,7 años); de estos tenían datos relativos al IMC 3594 y al cociente cintura /cadera 3664. Hallaron que el IMC se redujo de 24,2 en los menores a 75 años a 21,9 en los mayores de 85 años (valor de $p < 0,001$) al igual que las otras 2 medidas. Tras ajustar los resultados por variables demográficas, grado de entrenamiento ("fitness") y consumos de tóxicos encontraron que el RR de muerte disminuyó discretamente de 0,8 a 0,6 (valor de $p < 0,001$) al comparar el mayor y segundo de los quintiles de IMC, igual comportamiento de la mortalidad se halló con los otros parámetros antropométricos explorados; en el caso del grosor del pliegue tricipital y sub-escapular la mortalidad disminuyó en igual medida (-0,2 % con un valor de $p < 0,001$). No se encontraron diferencias significativas entre las categorías tras hacer el sub análisis considerando la índice cadera /cintura.

En la misma línea de investigación se desarrolló el "Cardiovascular Health Study" (26, 27) con la finalidad de valorar el impacto de los factores de riesgo fue el en el grupo poblacional con mayor incidencia de eventos vasculares: los ancianos. Para ellos se diseñó un estudio observacional - poblacional longitudinal en 5201 pacientes de 4 comunidades de Estados Unidos con un tiempo de seguimiento medio de 4,8 años; se realizó un seguimiento semestral (clínico y telefónico) con sendas exploraciones clínicas y analíticas al momento del ser incluidos y al final del seguimiento. Las variables antropométricas fueron el peso, la estatura, el cociente cintura/ cadera.

Al final del estudio se había producido 646 muertes que representaba el 12% de la población. Contrario a lo que podría pensarse inicialmente, el riesgo de muerte

fue menor en los individuos con mayor peso (superior a 85,5 y 75,6 en varones y mujeres respectivamente); los autores proponen como explicación para este hallazgo el hecho de que la pérdida de peso puede deberse a una enfermedad subyacente. Así mismo los autores no estratifican la presencia de enfermedad aterosclerótica subclínica y la mortalidad en los distintos intervalos de peso corporal como posible mecanismo para desenmascarar este sesgo.

En concordancia con los descrito por los autores anteriores, se ha hallado que el riesgo de muerte se reduce acorde se progresa en edad sin clara relación con el grado de obesidad. En el Düsseldorf Obesity - Mortality Study (DOMS) (28) realizado en un grupo constituido por más de 6000 obesos encontró que el ratio de mortalidad total en los varones obesos disminuyó de 2,46 a 1,31 al comparar el estrato de edad comprendido entre 18-29 con el de 50 a 74; en el grupo de las mujeres los resultados fueron de 1,81 a 1,26 respectivamente. En el caso de las mujeres la mayor ratio de mortalidad se encontró en el rango etario comprendido entre 30 y 39 años con un 2,10 (IC 95% 1,68-2,60).

Al estratificar por edad e IMC la tendencia general a la reducción de la mortalidad acorde con el aumento de edad se mantuvo en los distintos estratos de edad y en ambos sexos; los “ratios estandarizados de mortalidad” más altos se encontraron en los participantes más jóvenes. En los varones con IMC mayor de 40 la razón de mortalidad fue de 4,2 en los menores de 30 años en contraste con el cociente de 2 hallado en los que tenían edades comprendidas entre 50 y 74 años; este fenómeno se halló en las mujeres con valores de 3,79y 1,82 respectivamente (valor de p menor a 0,001).

En los estratos de los individuos con sobrepeso (IMC entre 25-32) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas excepto en el subgrupo de varones con edad comprendida entre 30-39 años (razón estandarizada de 2,51- IC 95% de 1,25-4,49). Con algunas excepciones (en las edades intermedias entre 30-39) la tendencia de la mortalidad fue a disminuir en la medida en la cual se aumentada la edad.

Otro estudio que ha evaluado la relación entre la obesidad y mortalidad ha sido el estudio sueco Malmö (29) realizado con una corte de 10.902 hombres y 16.814 mujeres con edades comprendidas entre los 45 y 73 años; se determinó la interacción entre las medidas estándares de adiposidad (razón cintura/cadera, circunferencia abdominal e índice de masa corporal) y la mortalidad por cualquier causa. Pacientes fueron seguidos durante 5,7 años durante los cuales murieron 982 personas (502 90 hombres y 392 mujeres); fueron excluidos los que emigraron en el periodo de seguimiento (139, 1991 hasta 1996) así como los que carecían de las mediciones más relevantes para el estudio tales como las referentes a la adiposidad hábito tabáquico o actividad física (382). Finalmente, el análisis estadístico se realizó con una cohorte de 27.716 pacientes y 958 fallecimientos.

A los individuos de la cohorte se les midió el índice de masa corporal, el cociente cintura/cadera, y la composición corporal a través de bio-impedancia. En el grupo los varones la prevalencia de obesidad (definida como IMC > 30) se distribuyó de forma uniforme en los diferentes grupos etarios, fenómeno que no se observó en las mujeres en las cuales la prevalencia de obesidad fue un 54% más alta en las de mayor edad (17,1% en el grupo de 60 a 73 años Vs 11% en el 45-59). Otra característica demográfica destacable ha sido la distribución de del porcentaje de grasa corporal siendo mucho mayor en el grupo de mujeres de mayor edad en comparación con los varones (47,7% Vs 21,2).

El análisis del riesgo de muerte y la composición corporal arrojó que el riesgo relativo era discretamente más alto en los varones de mayor edad en el quintil superior de la distribución (% grasa > 25%, RR 1,53 con p valor de 0,001) pero el análisis global del riesgo no fue significativo (valor de p 0,093). En el grupo de las mujeres el riesgo fue significativo en el 4 y 5 quintil (RR de 1,90 y 1,96) en el grupo de mujeres jóvenes y, curiosamente, discretamente “protector” en las mujeres mayores con incremento de % grasa leve (0,47 y 0,59 RR en los segundo y tercer quintil); una reducción de riesgo de entre 30-50% al comparar el quintil superior y el inferior en contraposición a los

varones de 60-73 años que presentaron una probabilidad de morir 50% mayor en el quintil superior)

En el caso de las mujeres la grasa abdominal fue mejor predictor de mortalidad que el IMC. La relación entre el IMC y la mortalidad general fue más significativa en varones y en mujeres jóvenes. Como era de esperar la proporción de masa magra corporal en los varones tuvo un efecto protector (al comparar los quintiles superiores con el inferior).

Con relación a la índice cintura / cadera y su mayor poder predictivo sobre el IMC sobre la mortalidad existe controversia. En este estudio el RR de mortalidad se dobló al comparar el quintil superior con el inferior y el resultado fue concordante con el de otras series (como el estudio Iowa con un seguimiento de la cohorte de 5 años). En las mujeres la índice cintura/cadera tuvo un poder pronóstico estadísticamente significativo y fue independiente de la grasa corporal total por lo cual se puede considerar mejor marcador de riesgo que el IMC. De hecho, en este estudio el sexo y el índice C/C predijeron de forma independiente la mortalidad general; de hecho, en estudios previos las diferencias en la incidencia de un SCA según el sexo podían explicarse en función del índice C/C.

Entre las posibles debilidades del estudio Mälmo deriva del seguimiento relativamente corto (5.7años) lo cual podría justificar la imposibilidad para detectar posibles asociaciones entre el IMC y la mortalidad, así como el hecho de que, naturalmente, muchos individuos de mediana edad no había fallecido al final de los 5,7 años de seguimiento. Es importante destacar que el algoritmo genérico empleado para estimar el porcentaje de grasa corporal no se ha diseñado para las poblaciones suecas y que tiende a infra estimar la cantidad de grasa corporal (aunque los autores analizaron los datos empleando un algoritmo danés sin hallar diferencias significativas en los estratos) (29)

Se ha intentado estimar además el impacto a largo plazo de la obesidad sobre la morbi-mortalidad. El equipo de trabajo del National Health and Nutrition

Examination Survey (30) de Estados Unidos estimó el riesgo atribuible del peso corporal en una cohorte tras ajustarlos por edad y otras variables de confusión. Para estimar el riesgo relativo se siguieron 3 cohortes - NHANES I (31) desde 1971, NHANES II (32) desde 1976 y NHANES III (33) desde 1988 - y se realizó seguimiento de los grupos hasta 1992 para los 2 primeros y hasta el 2000 para el último de ellos (cobertura de 20 años entre los 3 grupos). Los intervalos de IMC se determinaron en función de las guías clínicas federales vigentes en América; bajo peso como IMC menor a 18,5, sobrepeso entre 25 y 29,99, obesidad grado I desde 30 hasta 34,99, obesidad grado II desde 35 a 39,99 y mayor de 40 como obesidad grado III o mórbida). Se recopilaron datos sobre otras variables tales como el grupo étnico (por auto-asignación), ingesta de etanol o de tabaco y el sexo.

Los autores encontraron una prevalencia menor al 3% de bajo peso corporal pero tal uniformidad no se halló en la categoría de obesos que oscilaban entre el 4,4% del NAHNES I al 8,3% del NAHNES III. La prevalencia del sobre peso se incrementaba en la medida que lo hacía la edad (34,8% y 40,5% en menores de 60 años y mayores de 70 respectivamente. Con respecto a la prevalencia de la obesidad se halló que la presencia de esta se acentuaba en los individuos con edades comprendidas entre los 60 - 69 años (23,6 % con IMC entre 30-35 y 15,8% con mayores de 35).

El riesgo relativo de morir osciló entre 1,38 a 1,69 (siendo estadísticamente significativo en mayores de 60 años) entre los que tenían peso corporal bajo y entre 0,83 y 1.03 en las categorías de sobre-peso y obesidad grado I (sin alcanzar la significación estadística). Con respecto a los individuos con obesidad más importante (IMC mayor de 35) el riesgo relativo presentó un incremento proporcional a la edad tras el análisis estratificado, el mayor impacto se presentó entre los jóvenes con un RR 1,83 y de 1,63 entre los 60 y 69 años. Con respecto al consumo de tabaco se encontró que el riesgo relativo de muerte en el grupo de los que nunca había fumado siguió la misma tendencia a incrementarse en función de la edad, pero alcanzando significación estadística únicamente en los obesos de grado III con edades comprendidas entre 60 y 69 años (RR de 2,3).

Al analizar las muertes ocurridas en estas series, los autores concluyen que aproximadamente 41.000 muertes pueden ser atribuidas a tener un peso corporal por debajo de lo normal y 111.909 atribuidas a obesidad importante (IMC mayor de 30) con intervalos de confianza del 95% el rango sería de entre 53.754 a 170.064 defunciones); la gran mayoría de estas muertes ocurrieron en personas con un IMC mayor de 35 especialmente en los menores de 70 años (84.145). El sobrepeso no tuvo un impacto estadísticamente significativo sobre la mortalidad.

Aunque el modelo fue ajustado según las variables de confusión (se utilizó la regresión de Cox) no perdió significación estadística a pesar de que las muertes atribuidas oscilaron de 137696 (el modelo más simple el cual solo incluía el IMC, sexo y tabaquismo) 79.449 tras incluir en el modelo todas las variables. El importante aumento de prevalencia de obesidad en la edad media de la vida (entre 60-70 años) podría justificar el acentuado incremento de riesgo de muerte en este grupo.

Llama la atención que las muertes atribuidas estimadas fueron bastante inferiores a las publicadas en trabajos anteriores. En este contexto es importante destacar que la mayor parte de impacto de la obesidad sobre el riesgo estimado lo ha causado el grupo del NAHNES I el cual tenía el periodo de seguimiento más prolongado (desde 1975 hasta 1992) que las cohortes posteriores. Como posibles explicaciones de estos resultados los autores aducen que el modelo empleado por ello emplea un ajuste más estricto para la edad, así como también la mejora de sistema sanitario y su efecto beneficioso sobre la mortalidad en todas las categorías del IMC.

Argumentan además que el control de los factores clásicos de riesgo vascular (excepto la diabetes) tras conseguir mejores condiciones sanitarias en EE. UU ha llevado a la pérdida progresiva de asociación entre la obesidad y la mortalidad (especialmente la cardiovascular asociada a la adiposidad). La tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica ha bajado de 345 por cada 100000 habitantes en 1980 a 186

en el año 2000 y la expectativa de vida se ha incrementado de 73,7 años en 1980 a 77 en 2000.

Tal y como ha ocurrido en otros estudios similares no se tuvieron en cuenta otras variables de confusión que lógicamente pudieron influir en los resultados tales como la condición física, la composición corporal en lugar del IMC, la estabilidad del peso corporal en el tiempo. (30)

El mismo grupo publicó 1 año antes un estudio en el cual estimaban la cantidad de años perdidos atribuidos a la obesidad (diferencia entre la expectativa vital de personas sin obesidad y los años vividos por las personas con peso corporal normal) empleando los datos de mortalidad del NHANES I y II (14407 y 9252 pacientes respectivamente) así como datos demográficos del NHANES III (34, 35). Calcularon los cocientes de riesgo (hazard ratios con regresión de Cox y verificación con determinación de residuos de Schoelfeld) de muerte para distintas categorías de IMC durante la edad adulta, la distribución del IMC para cada categoría de riesgo y la probabilidad de morir para cada año de la vida. Se incluyeron variables modificadoras tales como el grupo étnico o el consumo de tabaco.

Encontraron que el mayor impacto del peso sobre la expectativa de vida de presentaba en los jóvenes cuyo IMC se situaba en valores extremos. Se estima una pérdida global de entre 1 y 9 años para las personas con IMC menor a 19. Así mismo, la pérdida de años de vida podía ser de entre 9 y 13 años para un varón de raza blanca de 20 años con IMC mayor a 45 en comparación con otro individuo de similares características con IMC de 24 lo cual representa una reducción del 17% de la expectativa de vida (asumiendo la estimada para el año 2000 en EE. UU). En el caso de las mujeres la reducción podía ser de hasta 8 años lo cual representa una pérdida del 10% de expectativa de vida.

El impacto de IMC sobre la pérdida de años de expectativa de vida pareció estar modulado por el grupo étnico al que pertenecía el individuo. En el caso de los afroamericanos no se encontró una reducción significativa hasta que el IMC se

elevaba hasta 32-33 en varones y 37-38 en mujeres. En este subgrupo los efectos deletéreos de la obesidad se acentuaban en los jóvenes con IMC muy elevado; la mayor pérdida de expectativa de vida se situaba en torno a 20 años en varones de raza negra con un IMC superior a 45 (29% de reducción de expectativa de vida) o de 11 años para los que tenía IMC entre 44 y 45; en las mujeres el efecto era menor con reducción de 5 años en el grupo de IMC mayor a 45.

Hallazgos similares han sido publicados por Wienpahl et al (36) quienes tras seguir una cohorte de 2731 individuos durante 15 años encontraron que el efecto del incremento del IMC sobre la mortalidad era menos acentuada en las personas de raza negra. Entre las posibles explicaciones a este fenómeno los autores destacan la existencia de factores socioeconómicos que pueden influir en la mortalidad más que el IMC, la composición corporal - adiposidad en lugar de este último o incluso que exista una influencia genética real sobre estos resultados.

La influencia del sexo como factor modulador de la influencia del IMC sobre la mortalidad también fue observado en este estudio en concordancia con otros datos publicados previamente por Stevens et al (19) quienes también hallaron mayor riesgo de muerte en varones al compararlas con mujeres del mismo grupo étnico y edad.

Una limitación de este trabajo (al igual que otros previamente mencionados) incluye la falta de determinación de la influencia de la variabilidad del IMC en el tiempo en un mismo individuo lo cual pudiese tener más importancia desde el punto de vista clínico (por ejemplo al comparar la evolución del riesgo de mortalidad entre 2 pacientes que parten de la misma edad e IMC pero con una ganancia o pérdida de peso en uno de ellos).

Centrado sobre este problema, el equipo de trabajo de Abdullah - Ali Amin (37) estudiaron la asociación entre del tiempo vivido con obesidad y el riesgo de muerte, desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular. Empleando la base de datos del Framingham Heart Study (38) (5036 individuos) calcularon el índice años- obesidad) multiplicando el número de años vividos con un determinado IMC (superior a 29 como

punto de corte) durante aproximadamente 50 años de seguimiento y lo correlacionaron con el riesgo de padecer cardiopatía empleando la regresión de Cox; excluyeron a los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, diabetes o cáncer. Se analizó la enfermedad cardiovascular como objetivo compuesto de cardiopatía isquémica, ictus, enfermedad arterial periférica e insuficiencia cardiaca.

Encontraron una fuerte asociación entre el tiempo y el grado de obesidad con la enfermedad cardiovascular empleando 3 modelos de regresión con incorporación de distintas variables de confusión. La incidencia de enfermedad cardiovascular para los pacientes con 0 años - obesidad acumulados fue de 18,66 x 100000 comparado con 41,17 (HR - cociente de riesgo de 1,59 (IC 95% 1,36-1,85, valor de p 0,001) en el modelo ajustado por edad (modelo 1) y de 1.80 en el modelo 3 (ajustado por sexo, edad, estado civil, país de nacimiento, nivel académico, actividad física, consumo de tabaco y de alcohol).

Al estratificar por sexo hallaron nuevamente que el impacto sobre el riesgo era discretamente superior en las mujeres tras aplicar en el modelo 1 con cocientes de riesgo (hazard ratios) de 1,72 varón y 1,78 en las mujeres con más de 75 años-obesidad acumulados, pero este se acentuaba en los varones tras corregir por otras variables (modelo 3) con 1,81 y 1,74 en varones y mujeres respectivamente. Este hecho también fue observado en las categorías de riesgo intermedio (entre 25-75 años -obesidad acumulados) en las cuales se mantenía el predominio en el sexo masculino (incidencias absolutas de entre 32,75 a 50 en varones en comparación con las de 24,30 a 25,53 eventos por 100 mil encontrados en las mujeres). Analizando los datos absolutos, la diferencia entre géneros a favor de los varones alcanzó significación estadística con un valor de p de 0,001; en mujeres ocurrieron 836 eventos de enfermedad arterial coronaria en comparación con los 1036 en el grupo de varones. Cabe destacar la mayor incidencia de insuficiencia cardiaca y de enfermedad cerebrovascular en mujeres con valores de p superiores a 0,4.

Con base a los datos publicados en el Nurse's Health Study (NHS), Manson et al (39) estudiaron la relación entre el IMC y la mortalidad en las mujeres encontrando

una curva con forma de “J” con un RR de 1 en las participantes con IMC menor a 19 e incrementos progresivos (cuasi exponenciales) a medida que se incrementaba este último. El RR de mortalidad se incrementó con significación estadística en general cuando el IMC era mayor a 29 kg/m². Cuando analizaron la mortalidad en las mujeres que nunca había fumado encontraron que el riesgo se elevaba con IMC más bajos (a partir de 27 kg/m²) especialmente la secundaria a enfermedad cardiovascular.

Con respecto a la mortalidad general y el tiempo de obesidad, este grupo también publicó datos a favor de del incremento de la primera en función de los años vividos con obesidad utilizando también la base de datos del Framingham Heart Study(38); nuevamente han considerado obesas a las personas con un IMC mayor a 30 kg/m² y nuevamente se corrigieron los datos restantes con el método de imputaciones múltiples.

De la cohorte de 5036 pacientes (de los cuales solo el 25% eran obesos) el 75% de ellos (3797) murieron durante el seguimiento. La media de años vividos con obesidad fue de 13 y la edad media de inicio de obesidad fue a los 50 años. En general la mortalidad encontrada fue del doble en los individuos con que había sido obesos entre 15-25 años en comparación con los de peso normal. Los hazard ratios se incrementaban en la medida en que los modelos de regresión incluían mayor número de variables modificadoras, por ejemplo, en el modelo 1 (ajustado solo por edad) el HR para mortalidad por todas las causas para los individuos con menos de 5 años de obesidad era de 1,25 (IC 95% 1,08-1,45) pero se incrementaba ligeramente hasta 1,28 (IC 95% de 1,75-2,57) cuando se ajustaba por múltiples variables socioeconómicas y factores clásicos de riesgo vascular.

En la categoría de más riesgo (personas con más de 25 años de obesidad) el riesgo en el modelo más simple era de 1,25 (IC 95% de 1.08-1,45) pero se incrementaba hasta 2,12 con el modelo más complejo. El HR para la mortalidad debida a enfermedad cardiovascular en la categoría de bajo riesgo (menos de 5 años de obesidad) fluctuó entre 1,23 (IC 95% 0,97-1,57) y 1,35 (IC 95% 1,04-1,74) en los modelos simple y “multivariante” respectivamente. Con respecto a la categoría de

mayor riesgo (individuos con más de 25 años - obesidad) oscilaba entre 1,52 (IC 95% 1,20-1,92) a 1,72 (IC 95% 1,20-2,25).

Cabe destacar que al estratificar por sexo nuevamente se halló un ligero predominio en los varones en los cuales el riesgo de muerte se incrementaba 1,06 (IC 95% 1,04-1,08) por cada 2 años vividos con obesidad (en el modelo complejo) en contraste con los 1,05 (IC 95% 1,04-1,07). Curiosamente el riesgo total de enfermedad cardiovascular fue discretamente mayor en las mujeres con HR de incremento de riesgo de 1,06 cada 2 años vividos con obesidad (IC 95% 1,04-1,08) en comparación con los 1,05 (1,03-1,07) que presentaron los varones (IC 95% 1,03-1,08); no obstante esa leve predominancia femenina del riesgo de patología cardiovascular no fue homogénea entre los 4 modelos estadísticos siendo inexistente en 2 de ellos o muy ligera en los restantes.

Es importante resaltar que los años - obesidad vividos estuvo asociado a un incremento de la mortalidad causada por neoplasias alcanzado significación estadística en los 2 modelos más complejos y la categoría de mayor riesgo (individuos con más de 15 años de obesidad vividos) con HR que oscilaban entre 1,50 (95% IC 1,06-2,12) a 1,53 (IC 95% 1,03 - 2,26); en conjunto el riesgo de morir por cáncer se incrementaba en 3% por cada 2 años vividos con obesidad. El riesgo de morir por otras causas (no cardiovascular ni cáncer) también estuvo asociada al tiempo de obesidad prácticamente triplicándose en la categoría de mayor riesgo (HR 2,95- IC95% 2,18-4,01) con un discreto incremento en la de bajo riesgo (HR 1,64- IC 95% 1,26-2,13) aunque solo se reflejó en los modelos con mayor ajuste multivariante.

Se debe señalar que, aunque la asociación entre mortalidad general y tiempo de obesidad se debilitaba tras ajustarla por factores de riesgo que clásicamente se han atribuido a la adiposidad, incluso con la presencia de diabetes tipo 2, no se perdía por completo lo cual sugiere naturalmente que este efecto no está totalmente mediado por enfermedades crónicas.

El grupo de trabajo de Gunilla Ringbäck (40) realizó un trabajo sobre la asociación entre morbilidad y obesidad en una cohorte de 23,814 personas (11,719 varones y 11,861 mujeres) de entre 16 y 74 años de edad en Suecia la cual fue seguida durante 12 años durante los cuales se determinó tanto la mortalidad como los ingresos hospitalarios. En este estudio la obesidad se determinó de forma indirecta mediante cuestionarios (los individuos se auto atribuían el peso y la talla) y el porcentaje de obesidad (IMC de 30) osciló entre 4-6% tanto en hombres como en mujeres; la prevalencia de sobrepeso fue más significativa con valores en torno a 21% en mujeres y del 31% en varones.

Durante el tiempo de seguimiento 2306 personas fallecieron (1402 varones y 904 mujeres). Se realizaron 3 modelos de análisis multivariantes (regresión de Poisson) siendo el modelo 1 el de menor complejidad (solo ajustado por edad) y el modelo 3 el más complejo (edad, tabaco, enfermedad crónica y nivel académico). Encontraron que el riesgo relativo de mortalidad general para obesos de ambos sexos se encontraba entre 1,4 (IC 95% de 1,1-1,7) empleando el modelo 3. En lo referente a mortalidad por enfermedad cardiovascular en riesgo relativo fue de 1,4 para los varones y 1,6 para mujeres (IC 95% de 1-2 y de 1,1-2,2 respectivamente) también empleando el modelo más “exigente”.

Con respecto a los ingresos hospitalarios el riesgo relativo fue de 1,4 para mujeres y de 1,5 para varones (IC 95% de 1,2-1,6 y 1,2-1,7 respectivamente) y para los ingresos por patología cardio circulatoria fue de 1,5 para los varones y de 1,7 para las mujeres con significación estadística). Para las personas con sobrepeso (IMC comprendido entre 25 y 29) se encontró un discreto aumento del riesgo relativo de 1,1 para la mortalidad general y de 1,4 para las causadas por patología cardio-circulatoria en las mujeres alcanzando significación estadística esta última (IC 95% 1,1-1,7). No obstante, si se demostró un incremento de riesgo de hospitalización por este motivo, especialmente por patología vascular con un RR entre 1,1 y 1,3. Esto representa aproximadamente un 50% más de mortalidad y entre un 30-40% de riesgo de ingreso por enfermedades cardiovasculares.

Es importante destacar que tuvo mayor impacto en la mortalidad tener un peso por debajo de lo normal con RR de 2,3 y 2 para varones y mujeres respectivamente pero no se asoció con un incremento significativo de riesgo muerte de origen cardiovascular (en el límite de la significación estadística) ni del riesgo de requerir hospitalización por esta patología.

Globalmente este trabajo sugiere que, aunque el riesgo de morbilidad en las personas con sobrepeso no fue tan significativo como en las personas con obesidad, no es menos importante que la mortalidad debido a la mayor prevalencia del sobrepeso en este país sobre el bajo peso corporal o la obesidad. Las personas con sobrepeso también experimentaron un riesgo mayor (un 30-40% más) de padecer enfermedades musculo esqueléticas que requieren tratamiento intrahospitalario. (40)

En 2009 el equipo de trabajo de Gary Whitlock (41) et al realizaron un meta-análisis con 57 estudios prospectivos realizados en Estados Unidos y Europa para evaluar la relación entre el IMC y la mortalidad por varias causas. Se excluyeron del análisis aquellas personas con IMC menor de 15, con historia de ictus o cardiopatía o aquellos en los cuales faltaban datos referentes al peso, talla, edad o IMC.

Finalmente se incluyeron en el estudio 894576 adultos de los cuales 92% de ellos fueron reclutados en Europa. Al evaluar la variación del IMC entre 2 medidas durante el seguimiento encontraron un incremento del IMC con una cifra máxima de 1-5kg/m² fue en las edades medias de la vida especialmente en los varones menos de 40 años y mujeres menores de 50; el mayor IMC medio se encontró entre los 50 y 69 años. En general hallaron que la mortalidad por todas las causas se incrementaba de forma cuasi exponencial en función del IMC, adoptando una forma de J con mayores incidencias en las categorías de IMC bajo (triplicándose en el grupo de IMC menor a 17,5) y de forma notable a partir de los 30 kg/m² siendo muy notable en las personas con obesidad mórbida.

En el estudio INTERHEART(42), realizado con un grupo de 15152 casos de infarto agudo de miocardio y 14,820 se encontró una asociación importante entre la

obesidad abdominal y el riesgo de infarto agudo de miocardio con una proporción (odds ratio) de 2,26 en las mujeres y 2,24 en los varones (IC al 99% de 1,90-2,68 y 2,0 -2,47 respectivamente). Cabe destacar que la asociación fue casi tan consistente como la encontrada con la hipertensión arterial con valores de 2,95 en mujeres y 2,32 en varones.

En la misma línea de investigación, Bogers et al (43), realizaron un metanálisis que incluyó una población total de más de 300.000 personas en el cual estudiaron la relación entre el IMC y la enfermedad arterial coronaria. Se incluyeron 21 cohortes, la mayoría europeas y americanas, en las cuales se valoraba fundamentalmente los episodios fatales y no fatales de cardiopatía isquémica. Los autores encontraron que el riesgo relativo fue de 1,32 para las personas con sobrepeso (IMC entre 25,1 y 29,9) el cual persistió, tras ajustar por la coexistencia de colesterol e hipertensión arterial, hasta situarse en 1,17 (valor de $p < 0,001$). En el grupo de obesos (IMC > 30 kg/m²) el riesgo relativo fue de 1,81 al ajustar por edad, género, actividad física y tabaquismo (IC 95% 1,56- 2,1) y de 1,49 al añadir los niveles plasmáticos de colesterol y de tensión arterial.

Este grupo determinó el impacto sobre el riesgo de presentar un evento coronario agudo con incrementos de 5 unidades de IMC hallando un aumento del 29% del mismo que disminuyó hasta 16% tras ajustar por cifras de colesterol y de tensión arterial.

En definitiva existe evidencia suficiente para proponer que la obesidad, especialmente la localizada en la región central del abdomen, incrementa el riesgo de padecer patología cardiocirculatoria a pesar de la esperable variabilidad de la fuerza de asociación estadística hallada en los diversos trabajos la cual, a su vez, probablemente sea producto de la heterogeneidad tanto de las muestras como de las propias poblaciones de origen.

III.2 Herramientas para estimación de riesgo vascular.

En el momento actual disponemos de varias fórmulas validadas diseñadas para la estimación del riesgo vascular de un individuo con base a sus factores de riesgo vascular individuales siendo las más empleadas en la práctica clínica las de Framingham (38), SCORE (7), REGICOR (44) y DORICA (10). Dichas estimaciones han sido adaptadas a las distintas poblaciones/países teniendo en cuenta la prevalencia/incidencia de los eventos vasculares. En la mayoría de los casos estas funciones estiman la probabilidad de sufrir un evento vascular agudo a corto - medio plazo, por lo general a los 10 años.

Dichos modelos incluyen en sus ecuaciones los factores de clásicos tales como la edad el sexo, la hipertensión arterial, diabetes, hábito tabáquico y dislipemia; la obesidad no está incluida como factores de riesgo independiente en dichos algoritmos.

La primera de ellas fue la Framingham (45), publicada en 1991 por Anderson et al, basada en el análisis de una cohorte de 2983 varones y 2590 mujeres de entre 30 y 64 años, libres de enfermedad cardiovascular al momento del reclutamiento; estimaron el riesgo total empleando una regresión logística; lo autores decidieron no incluir la obesidad debido a que atribuyeron el riesgo asociado a otros factores de riesgo secundarios a esta en los estudios de corto periodo de seguimiento. Posteriormente esta función fue re-calibrada con un mejor modelo matemático en 1998, 2000 y 2001(46), siempre utilizando los mismos factores de riesgo pero con distintos coeficientes de riesgo; por ejemplo, el ATP -III que confiere mayor riesgo a la diabetes que las versiones previas.

Posteriormente, el 2003 se publican, con base a la metodología del Framingham Heart Study, las funciones de SCORE (25) y REGICOR (26), esta última con validación posterior para la población española (47). El proyecto europeo fue realizado con base a una cohorte de 88.080 mujeres y 117.908 hombres y se utilizó el modelo de Weibull para la estimación de riesgo contratado con la regresión de Cox. Es importante destacar el pequeño número de datos referentes a eventos vasculares

no fatales y la inclusión de 4501 participantes españoles y 53439 italianos como representantes de países de bajo riesgo (proporción de muertes cardiovasculares acumuladas a los 65 años inferior al 4% para ambos países).

Por otra parte, par el diseño de las tablas REGICOR (44, 47) se sustituyeron los valores de prevalencia de los factores de riesgo de la ecuación FRAMINGHAM por los obtenidos de una cohorte de Girona, en la cual la incidencia de cardiopatía isquémica a los 10 años fue sensiblemente menor (en varones 4,9% y 2,2 de mujeres en contraste con el grupo americano que presentaban cifras de 10% y 3,8% respectivamente)

En España se ha intentado estandarizar una ecuación que se adapte a las características demográficas de nuestro país, empleándose con mayor frecuencia la REGICOR y SCORE con base a trabajos que apoyan la idea de que estas últimas tienen un valor predictivo positivo y una especificidad mayor que la Framingham.

En un estudio diseñado por el Instituto Catalán de Salud y encabezado por Eva Comín (48) contrastaron una serie prospectiva de 1305 pacientes y una retrospectiva de 4427 a favor del algoritmo REGICOR si bien es cierto que adolece de algunas debilidades que pudieran comprometer la veracidad de sus conclusiones. Entre los criterios de inclusión han considerado como diabéticos a personas que tenían luz en mías al principio del reclutamiento mayores a 125 mg/decilitro (medida aislada sin la confirmación aparente de que la medición haya sido realizada con las horas de ayuno estandarizadas para el diagnóstico) y como hipertensos a individuos con tensión arterial sistólica mayor de 140 con una medición aislada independientemente de la presión arterial diastólica; asumieron que todos los enfermos con tratamiento farmacológico habían recibido un adecuado consejo para modificación del estilo de vida.

Se realizó el cálculo del riesgo a los cinco años empleando la función de Framingham original y las adaptadas de SCORE y REGICOR para los países de bajo riesgo cardiovascular y los resultados se expresaron mediante tablas de supervivencia

de Kaplan Meier teniendo en cuenta los puntos de corte prefijados para cada uno de los modelos. Es importante destacar que las distintas funciones predicen el riesgo para rangos etarios distintos, en el caso del SCORE (7) para los individuos de 35-65 años y de 35-74 para la de REGICOR (26) (Framingham adaptada para nuestra población 26). Así mismo existe una importante variabilidad entre los puntos de corte para clasificar al paciente como de riesgo elevado, 20% para Framingham, > 10% para REGICOR y más del 5 % para SCORE. En este estudio se ha realizado un estudio descriptivo de la cohorte estudiada empleando para el análisis estadístico la t de Student para las cuantitativas y el X2 para las variables dicotómicas.

Comín et (31) determinaron durante el seguimiento los factores clásicos de riesgo vascular tales como el sexo (3285/5732- 57,3%) eran mujeres. Durante los 5 años de seguimiento de dicha cohorte compuesta por individuos sin cardiopatía isquémica conocida presentaron algún evento vascular 180 de los cuales 112 fueron varones y 68 mujeres; fallecieron 43 personas de patología cardiovascular aguda. La tasa de concordancia entre los factores de riesgo vascular fue elevada (kappa 0,75) y para los eventos cardiovasculares registrados durante el seguimiento (kappa 0,84), asimismo para las variables cuantitativas el coeficiente de correlación intra clase fue significativamente elevado (mayor a 0,9).

Las 5732 personas estudiadas hubo 107 muertes por causas no cardiovasculares y 24 eventos vasculares agudos no coronarios. Cuando se analiza los datos demográficos entre los individuos que han presentado un evento vascular y los que no se hallan importantes diferencias entre ellas la llamativa pero esperable mayor incidencia en los varones (62,2% en el grupo de afectados vs. el 42,1% en el grupo de los clínicamente sanos) con un valor de p significativo (menor a 0,0001). Continuando con los factores de riesgo cardiovascular clásicos se encontraron diferencias significativas con la tensión arterial sistólica presentando cifras en torno a 141 mmHg (con una desviación estándar de 18) y de 135 en el grupo control (personas que no desarrollaron ningún evento vascular durante los cinco años de seguimiento).

La presencia de diabetes mellitus (otro factor de riesgo vascular clásico) fue mucho más prevalente que presentó acontecimientos vasculares que en el grupo control duplicando prácticamente el valor en este último (30% vs. 16%); el tabaco también fue mucho más prevalente en el grupo de los afectados con un 38,9% en comparación con el 24 con 3% del grupo de sanos. Con respecto a la dislipemia es llamativo que no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en lo que se refiere al colesterol total pero si al comparar los valores de HDL colesterol (el 46,1% del grupo de los afectados tenían cifras menores a 45 mg decilitros oscilando en torno a 47 con una desviación estándar de 12, un P-valor menor a 0,001); las cifras de colesterol total fueron similares en ambos grupos aunque probablemente a expensas de mayor proporción de LDL colesterol y a pesar de que había una mayor proporción de pacientes con tratamiento hipolipemiente, que a pesar de ser pequeña fue estadísticamente significativa (valor de p de 0,028). No se encontraron diferencias significativas en la tensión arterial diastólica.

En este estudio no se evaluó la obesidad como factor de riesgo independiente, sino que se consideró un factor subrogado de los clásicos. Cuando se compararon las características demográficas del grupo de fallecidos por enfermedad cardiovascular y el resto de la muestra se siguieron encontrando diferencias significativas en los factores de riesgos clásicos tales como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, edad y dislipemia (entendida como cifras de colesterol de alta densidad menor al 45%) .

Al comparar las estimaciones de las tres funciones más habituales en la práctica clínica se encontró una gran variabilidad pronóstica entre ellas obteniéndose valores de sensibilidad para cardiopatía isquémica tan variables como un 53,7% estimada según la ecuación Framingham y de 4,9% para la REGICOR 20 en la población de 35 a 74 años (con una discreta variabilidad del 59,2% y del 5,7% respectivamente para la población entre los 35 y 64 años). Esta baja sensibilidad de las funciones (todas por debajo del 60%) es un problema a la hora de descartar a los pacientes candidatos a tratamiento hipolipemiente como profilaxis primaria. Teniendo en cuenta que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en los países desarrollados parece insuficiente detectar sólo seis de cada

10 posibles candidatos a tratamiento. El rendimiento de dichas funciones a la hora de descartar personas sanas es mucho mejor presentando todas ellas especificidades superiores al 90% excepto la ecuación de Framingham con un 78,5% para las poblaciones entre 35 y 74 años y del 84,2% para la comprendida entre 35 y sí y 64. Es por esto que es importante encontrar un equilibrio entre la sensibilidad y especificidad de las distintas funciones a la hora de evitar tratamientos innecesarios u omisiones del mismo en pacientes de alto riesgo inapropiadamente cribados.

Con respecto a los valores de sensibilidad y especificidad de las distintas funciones en la práctica clínica diaria es importante tener en cuenta que al no tratarse de una prueba diagnóstica sino de cribado de los pacientes que puedan beneficiarse de un tratamiento hipolipemiante es lógico concluir que dichos parámetros tienen una importancia relativa teniendo en cuenta que influyen en la decisión de iniciar tratamiento farmacológico de uno de los múltiples factores que modifican el riesgo de sufrir un evento cardiovascular sin dejar de valorar el peso de cada uno de ellos tiene de forma individual sobre la probabilidad de sufrir un acontecimiento cardiovascular agudo en un paciente determinado y en un momento dado. Es fundamental además tener en consideración que estas funciones son aplicables para la prevención primaria dado que el tratamiento intensivo farmacológico y no farmacológico de los factores de riesgo vascular modificables se da por hecho y se recomiendan en la mayoría de las guías clínicas sobre prevención secundaria con un elevado nivel de evidencia científico.

La mayoría de las funciones utilizadas en la práctica clínica han sido diseñadas con base a datos poblacionales obtenidos en países con alta prevalencia de eventos vasculares por lo cual tienden a sobreestimar el riesgo individual a la hora de emplearse en países de bajo riesgo como es el caso de España, especialmente la ecuación de Framingham.

Otra debilidad que se puede atribuir a la ecuación SCORE es el no incluir la diabetes como un factor de riesgo a la hora de estimar el riesgo vascular si bien su peso en este sentido podría estar influenciado por el tiempo de evolución de la

enfermedad y la presencia de marcadores de daño tisular como puede ser la albuminuria.

Siguiendo la intención de adaptar las funciones de riesgo a los países de bajo riesgo se realizó otra adaptación de la ecuación Framingham empleando una cohorte de 6796 varones y 7820 mujeres procedentes de varias comunidades autónomas españolas constituyendo el estudio DORICA(10). Encontraron una prevalencia de obesidad (también definida como IMC > 30 kg/m²) de 13,2% en varones y 17,5% en mujeres, pero decidieron no incluirla en el análisis multivariante por considerar que el impacto independiente de la misma sobre el riesgo era muy modesto.

Es importante tener en cuenta que las funciones de riesgo diseñadas hasta la fecha son una herramienta valiosa pero orientativa a la hora de estimar el riesgo vascular real de un individuo en la práctica clínica diaria. Es fundamental elegir la más apropiada en el contexto poblacional e interpretar los resultados en conjunto con las co-morbididades de la persona y la existencia de otros factores no incluidos en algunos modelos para obtener una impresión integral del riesgo vascular estimado individual.

III.3 La obesidad como parámetro independiente de riesgo vascular.

Durante muchos años se ha sabido que las enfermedades cardiovasculares son más prevalentes en las poblaciones con obesidad en comparación con las que no; se pensaba que no se trataba de una consecuencia directa de la misma, sino que ésta representaba un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus y aterosclerosis. Se sabe además que la adiposidad representa un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares especialmente infarto agudo de miocardio, ictus o enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica entre otras. Algunos autores, entre ellos Bray et al (49, 50), han propuesto la noción de la obesidad como factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. (51)

Se han realizado múltiples trabajos sobre el efecto deletéreo de la obesidad sobre la función vascular, especialmente disminuyendo la vasodilatación mediada por mediadores liberados por el endotelio. Este fenómeno parece estar mediado por varias alteraciones endocrinas causadas por el adipocito localizado sobre todo en el abdomen. (52-55)

Los datos disponibles hasta ahora sugieren que la alteración metabólica fundamental es el incremento de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres (AGL) secundario a un incremento del recambio de células adiposas lo que a su vez puede inducir un incremento en la resistencia hepática y periférica a la insulina; incluso el incremento fisiológico de los AGL puede inducir disfunción endotelial inhibiendo la vasodilatación mediada por insulina. (56, 57)

Otro mediador importante que se ha descrito recientemente es la adiponectina, un péptido liberado por la célula adiposa, la cual tiene un importante papel en la sensibilidad periférica a la insulina. se ha descrito, tanto en modelos animales como en estudios realizados en seres humanos, que una reducción de los niveles de esta adipocitoquinas se halla presente en los individuos obesos (58) y en los ratones a los cuales se les ha anulado la expresión del gen que codifica la adiponectina. Yamauchi

et al (59) encontró que administrar esta hormona en ratones con obesidad disminuía el contenido de triglicéridos en el músculo de ratones con obesidad; en los que tenían lipoatrofia revertía parcialmente la resistencia a la insulina (de forma completa al añadir leptina). Se ha descrito además que la adiponectina puede incrementar la síntesis de óxido nítrico por parte de las células endoteliales. (60-62).

Cnop et al(63) estudiaron la relación entre los niveles plasmáticos de adiponectina, el índice de resistencia a la insulina y el panículo adiposo abdominal estimado mediante tomografía computarizada en 182 participantes encontrando una importante correlación entre los niveles de adiponectina y la grasa intra-abdominal, con cifras inversamente proporcionales al IMC, a la grasa visceral y a las cifras de triglicéridos. No obstante, al haber sido realizado en individuos sanos no es posible valorar el contexto de estas alteraciones metabólicas con el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Estudios en modelos animales, como los realizados por Matsuda et al (64) en ratones con anulación funcional del gen de la adiponectina ha sugerido un mecanismo fundamental por los cuales el aumento de adipocitos localizados en abdomen y a nivel visceral conlleva al desarrollo de lesión vascular. En su diseño experimental encontró que los ratones con ausencia de adiponectina presentaban un aumento de proliferación de la íntima tras una lesión y que dicha hiperplasia podía revertirse tras infectar el tejido con un adenovirus portador del gen de dicha adipocitoquina. Proponen que, a pesar de que se trata de un mediador producido casi exclusivamente en la grasa intra- abdominal, su liberación es bloqueada por la co- producción y amplificación de otras moléculas pro-inflamatorias por parte del adipocito tales como el factor activador del plasminógeno y del factor estimulantes de crecimiento epidérmico. No ha sido totalmente esclarecido el mecanismo que finalmente conduce a la reducción de los valores de adiponectina.

La leptina, resistina y el TNF-alfa han sido involucrados en la génesis de la disfunción endotelial secundaria a obesidad. Una dieta rica en grasas parece reducir, en modelos animales, el transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica,

así como la inhibición de la acción intracelular del receptor de la leptina a través del bloqueo de la señalización JAK/STAT por la SOCS3 llevando a la resistencia titular a la misma. La leptina, en condiciones fisiológicas produce vasodilatación tanto incrementando la producción de óxido nítrico como la disminución de la endotelina -1. La hiperleptinemia, por el contrario, tiene un efecto paradójico sobre el endotelio ya que su efecto vasodilatador solo se ha observado in vitro a altas concentraciones superiores a 160 ng/mL mientras que a títulos inferiores a 90 induce disfunción endotelial tanto in vitro como in vivo. Se ha postulado que, la existencia de 2 receptores con distinta afinidad por la esta adipocina puede ser la causa de este aparente comportamiento contradictorio. (65-70).

Otros estudios experimentales, como los realizados por los equipos de He et al (71) con ratones obesos euglucémicos con resistencia a la insulina y los del equipo de Jiang (72) realizados en cultivos de tejidos oculares de ratón, sugieren que la resistencia a la insulina en el endotelio causada por la obesidad conlleva a múltiples alteraciones metabólicas de distintas vías de señalización intracelular, potenciándose algunas e inhibiéndose otras con distintos efectos en las células.

La disminución selectiva de la vía PI-3-kinasa Atk que se observa en conlleva a una reducción de la producción de óxido nítrico lo cual afecta la respuesta vasodilatadora ante la isquemia y a la producción de factor de crecimiento endotelial necesarios para el desarrollo de circulación colateral en el miocardio. **Estos estudios son relevantes ya que sugieren que las alteraciones micro vasculares son atribuidas a la obesidad, independientemente de la presencia de hipertensión, hiperlipemia o hiperglucemia** al tratarse de modelos en los cuales es posible controlar estas variables.

Se ha descrito además que la obesidad promueve un estado pro inflamatorio con elevación de citoquinas tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF - alfa), la proteína C reactiva y la interleucina 6. (73, 74). El TNF- α , una proteína sintetizada por los adipocitos, se ha visto asociada a la resistencia a la insulina; tanto en ratas como en humanos se ha hallado que los valores plasmáticos del mismo estaban

significativamente elevados en los individuos obesos con alteraciones en el metabolismo de la glucosa. (75-79).

Se ha descrito además asociación entre la hiperleptinemia, los niveles plasmáticos de PCR y el riesgo de ictus e infarto de miocardio. Romero- Corral et al(80) analizaron los niveles de ambas moléculas en la extensa cohorte del NHANES III (6251 individuos). Encontraron una importante correlación entre los niveles plasmáticos de ambas (Rho de Sperman de 0,22 en hombres y 0,32 en mujeres) y una asociación clara entre los niveles de leptina y el riesgo de enfermedad cardiovascular con una razón de probabilidades 2,47 (IC 95% 1,19-5,19) en varones y 3,30 en mujeres (IC 95% 1,47 -7,99); no obstante, la elevación aislada de PCR no alcanzó significación estadística. Sin bien el mecanismo de estos resultados no está del todo esclarecidos estos resultados sugieren que la elevación conjunta forma parte de un estado pro-inflamatorio complejo descrito previamente.

Hasta la fecha no existe un claro consenso sobre el parámetro antropométrico que mejor se correlacione con la mortalidad ni con cantidad de tejido adiposo abdominal presente en un individuo lo cual ha motivado en una gran heterogeneidad metodológica en los estudios realizados dificultando la comparación entre ellos. No obstante, debido a su fácil medición y reproducibilidad, en la mayoría de los centros se emplea el peso corporal, el IMC y el perímetro abdominal.

El IMC, de acuerdo con la OMS es un buen indicador del depósito del balance energético positivo como tejido adiposo (1), especialmente en la población caucásica al igual que el cociente cintura cadera(81). Además se correlaciona de forma notable con el peso tal y como han sugerido Khosla y Lowe (82) No obstante, estos parámetros se pueden ver artefactados por la etnia y la edad. Por ejemplo, en un hombre alemán un IMC de 30 se corresponde con un porcentaje de grasa corporal del 30% a los 20 años y del 40% a los 60 años. (83)

El perímetro abdominal ha demostrado una buena correlación con la cantidad de panículo adiposo abdominal llegando a ser, de hecho, un criterio de síndrome

metabólico y guarda buena correlación con el IMC y con el cociente cintura cadera tal y como ha publicado Lean et al (84) con base a los resultados obtenidos en su población de 2206 participantes. Los puntos de corte para considerar elevación significativa del riesgo vascular varía de 94 cm en varones y 80 cm en mujeres según los datos de Alberti et al (13) a 102 y 88 cm respectivamente según las recomendaciones de panel de expertos de NCEP III. (85).

Pouliot y colaboradores (86) realizaron un pequeño estudio con 81 varones y 70 mujeres en el cual compararon el volumen del panículo adiposo estimado por tomografía abdominal, los perímetros abdominales (cintura y sagital), y el perfil lipídico encontrando que guardaba mayor fuerza de asociación la circunferencia abdominal con la cantidad de grasa abdominal, incluso mayor que el cociente cintura / cadera ampliamente utilizado en la clínica. Refieren como resultado relevante que un incremento en el perímetro por encima de los 100 cm puede correlacionarse con un perfil lipídico aterogénico.

En la misma línea de investigación Lemieux y su equipo (87) de trabajo estudiaron una muestra más amplia de 213 hombres y 190 mujeres con valores de perímetro abdominal, cociente cintura / cadera y diámetro sagital correspondientes a 130 mc² de superficie de panículo adiposo, es decir, 90 cm en ambos sexos, 0,94 en varones, 0,88 en mujeres, 22,8 y 25,2 para el diámetro sagital, respectivamente. Tras analizar los datos empleando una regresión logística encontraron que de los 3 parámetros antropométricos el que presentó menor variación tras ajustar por edad, género y grado de obesidad fue la circunferencia abdominal, incluso en aquellos clasificables con peso corporal normal o sobrepeso según su IMC.

Con base a la misma hipótesis, realizaron otro trabajo comparando la fuerza de asociación entre dichos parámetros antropométricos y el tejido graso abdominal estimado por tomografía en una cohorte más modesta, aunque prospectiva, de 32 mujeres a las cuales le siguieron durante 7 años. Hallaron, nuevamente, que el perímetro abdominal se correlacionó mejor con la cantidad estimada de panículo

adiposo abdominal y además podía predecir mejor los cambios en el mismo que ocurren con la edad en comparación con el cociente cintura / cadera. (29)

El impacto de la obesidad sobre el riesgo vascular estimado por las funciones de riesgo habituales en la práctica clínica ha sido un asunto muy controvertido desde que se ha abierto este campo de investigación a finales de la década de los 50 debido fundamentalmente a la dificultad metodológica para controlar los múltiples factores de confusión, la heterogeneidad étnica y en la variabilidad de la elección de los parámetros antropométricos como el más expresivo de la adiposidad corporal, especialmente de la abdominal.

Tal y como se ha mencionado previamente, el primer estudio poblacional prospectivo a gran escala realizado en una cohorte de 5209 mujeres y varones adultos de entre 30 y 62 años desde 1948 con exploraciones físicas cada 2 años fue el Framingham Heart Study (38). En 1959 este grupo de trabajo publica los resultados sobre una población ampliada de 3090 varones y 3420 mujeres tras 6 años de seguimiento. De estos 125 y 61 presentaron algún dato de enfermedad coronaria (infarto de miocardio clínico, ECG, angina de pecho o muerte súbita). En esta primera publicación no se estudiaron factores clásicos de riesgo vascular excepto el tabaquismo que demostró asociación con la enfermedad coronaria (mortalidad por cardiopatía isquémica de 40,1 por mil en fumadores versus 24,6 en los no fumadores; se determinó la relación entre la cardiopatía isquémica y el consumo de etanol, el grado de instrucción y el origen étnico de la población. (88)

No fue hasta 1967 cuando el grupo de trabajo de Framingham publica en *Circulación* (89) los datos referentes a la asociación de la obesidad y la mortalidad cardiovascular. Hasta esa no se había esclarecido si la adiposidad tenía un verdadero papel en el desarrollo de enfermedad coronaria dado que, aunque los estudios poblacionales sugerían esta asociación, los trabajos con casos y controles no presentaban los mismos hallazgos.

El diseño metodológico de este trabajo tiene 2 particularidades relevantes: la de expresar la obesidad como una desviación de la normalidad en lugar de una medida de la adiposidad (hecho comprensible debido al momento histórico de la realización del estudio) y el objetivo como una proporción de morbilidad. Con base a la premisa de que el peso ganado a partir de los 25 años suele deberse, fisiológicamente a la acumulación de tejido graso en lugar de musculo-esquelético los autores expresaron el peso como Framingham peso relativo (FRW) en el cual la media de peso en la población es 100 y a partir de allí se determina el valor para cada individuo en función del percentil en el cual se encuentre ubicado (es decir, un FRW de 120 se puede expresar como un peso 20% superior al de la media para la población) Así mismo se determinó la proporción de morbilidad de cada grupo como el número de casos presentados entre los casos esperados por cien.

Después de seguir durante 12 años la misma cohorte de 5127 individuos, los autores encontraron que la presencia de enfermedad coronaria era proporcional al peso corporal; en varones la razón de morbilidad era de 96% para los que tenían un peso normal (FRW entre 90 y 109) y de 171% para los que tenían un FRW mayor a 120 mientras que en las mujeres fue de 94% y de 127% respectivamente con significación estadística al 0,05.

Con respecto al infarto agudo lo obesos presentaron un cociente de morbilidad de 118% en comparación con el 98% de la población general. El estratificar estos datos en función de la presencia de otros factores de riesgo vascular clásicamente considerados como subrogados de la obesidad, la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial, se encontró que los obesos que no presentaban ninguno de estos factores también presentaban un riesgo superior de infarto de miocardio en comparación con la población no obesa (73 Vs 66 respectivamente) mientras que en presencia de alguno de los 2 factores el ratio de morbilidad prácticamente se duplicaba siendo siempre mayor en los individuos con mayor obesidad (158% en obesos vs. 148% en no obesos). Sin embargo estos resultados no alcanzaron la significación estadística.

Con respecto a la angina de pecho se halló asociación significativa entre el peso corporal y el riesgo de presentar esta entidad; en varones el ratio de morbilidad para angina fue de 186% en obesos versus 89 en pacientes con peso corporal normal y en mujeres de 137% en obesas en comparación con el 94% de la población con FRW entre 90-110. En este caso los resultados fueron estadísticamente significativos con un alfa de 0,05.

Más impresionante fue la asociación entre sobrepeso y muerte súbita (teniendo en cuenta que la causa más frecuente de la última es la enfermedad coronaria). En este trabajo se encontró un cociente de muerte súbita de 98 en el grupo de peso normal en contraste con el 344% hallado en los individuos con obesidad; el grado de significación estadística se demostró con un alfa $< 0,01$.

Con base a estos datos los autores han interpretado que la obesidad por sí misma no tiene un impacto directo en mortalidad cardiovascular; aducen que la falta de asociación con el infarto agudo de miocardio se debe a que no influye en la génesis de la aterosclerosis si no la incapacidad del corazón para responder al incremento de las demandas de oxígeno lo cual conllevan a isquemia crítica que su vez genera más episodios de angina de pecho y de arritmias potencialmente mortales (explicando de esta forma la asociación estadísticamente significativa de la obesidad con esta últimas). Justifican este fenómeno con la hipótesis de que la obesidad conlleva un disminución de la actividad física impidiendo el desarrollo de circulación coronaria colateral y a cambios tanto anatómicos (posición del corazón más horizontal, disminución de la excursión respiratoria y problemas ventilatorios asociados) como dinámicos (aumento de la posterga como consecuencia de mayor masa corporal); todo ello lleva de forma independiente a la incapacidad del árbol coronario de aumentar el aporte de oxígeno en situaciones de mayor demanda justificando así la mayor presencia de angina de pecho y muerte súbita.

Tras 26 años de seguimiento, el mismo grupo de trabajo publicó en 1983 en *Circulation* (90) un nuevo análisis de los datos tras 26 años de seguimiento de la cohorte del Framingham Study. En esta ocasión presentaron el peso como una

proporción denominada “Metropolitan Relative Weight” (MRW) obtenida del cociente entre el peso real y el peso ideal multiplicado por cien. El peso deseado fue obtenido de las tablas del Metropolitan Life Insurance Company. Para establecer la fuerza de la asociación entre la presencia de enfermedad vascular se empleó la regresión logística multivariante. (en este análisis incluyó también la enfermedad vascular periférica)

Al finalizar el periodo de seguimiento 870 varones y 688 mujeres presentaron alguna manifestación clínica de la enfermedad, 75 y 66% respectivamente. En esta cohorte fue llamativa la distribución del peso por subgrupos de edad y sexo siendo el sobrepeso más prevalente en las mujeres de mayor edad (rango de 50 a 62 años) mientras en los varones se distribuyó homogéneamente en todos los rangos etarios.

Tras analizar los datos encontraron que el riesgo de enfermedad arterial coronaria era el doble en las personas mayores de 50 años con obesidad mientras que en las personas más jóvenes el incremento del mismo también se relacionaba con una pendiente mayor que en el grupo de pacientes más añosos (la pendiente de la incidencia de casos de enfermedad cardiovascular). En el caso de las mujeres el riesgo se duplicaba por 2,4 en las menores de 50 años. Resultados similares se encontraron con el riesgo de muerte súbita (variable que demostró mayor asociación con el incremento de peso) y de insuficiencia cardíaca multiplicándose por 2,5-3 veces en los obesos de ambos sexos (en las mujeres con obesidad mórbida, especialmente).

Contrario a lo hallado con las cardiopatías, el impacto del sobrepeso fue más significativo sobre el riesgo de ictus en las mujeres siendo 4 veces mayor en las menores de 70 años con un MRW mayor al 30% del deseado. El análisis multivariante demostró que el peso corporal mantuvo **su poder productivo sobre el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular tras ser corregido con los factores de riesgo clásicos en ambos sexos** (tales como hipertensión arterial, colesterol plasmático, consumo de tabaco o intolerancia a la glucosa). El 8% de los varones y 18% de las mujeres con obesidad significativa que no presentaban factores de riesgo

clásicos presentaban mayor incidencia de enfermedad cardiovascular global en comparación elevado en comparación con los de peso más próximos al deseado el cual también se incrementaba en la medida que lo hacía el MRW.

Esta relación entre peso corporal y riesgo de cardiovascular se manifestó tanto para la angina y otras formas de enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca y muerte coronaria en ambos sexos, únicamente en las mujeres la regresión multivariante demostró la asociación en el caso de infarto de miocardio, ictus aterotrombótico y muerte asociada a cardiopatía. Sin embargo, tras realizar el análisis ajustado únicamente por sexo se halló asociación estadísticamente significativa entre todas las variables y el peso corporal. De hecho, los autores constataron que se mantuvo el grado de asociación entre enfermedad cardiovascular y peso corporal tras “corregir” el análisis multivariante empleando marcadores indirectos de cardiopatía hipertensiva (cardiomegalia, frecuencia cardíaca, criterios de hipertrofia ventricular)

Con respecto al riesgo de padecer enfermedad vascular periférica no se halló relación aparente con el peso al contrario que con el riesgo de muerte súbita el cual presentó una asociación estadísticamente significativa tanto antes como después de ajustar por los factores de riesgo vascular clásicos. No obstante, esta relación no se mantuvo al analizar por sexo probablemente debido a un sesgo causado por la escasa incidencia de esta patología en este sub- grupo. El grupo del trabajo del Framingham Study aduce como posible explicación para la aparente falta de asociación entre el peso y la claudicación intermitente la importante limitación de la movilidad que padecen los individuos en la medida que aumenta el grado de obesidad lo cual conlleva a que la presencia de esta patología permanezca enmascarada por la falta de síntomas.

Globalmente el peso corporal tuvo mayor influencia sobre el riesgo en las mujeres, según los autores ello podría ser explicado por la mayor tendencia a la obesidad en este grupo y, probablemente, a la composición corporal (el MRW en la mujer podría representar mayor cantidad de tejido adiposo que en los varones cuya masa muscular es generalmente mayor).

No menos importante ha sido el hallazgo de que cambios en el peso corporal a partir de los 25 años tuvo impacto en el riesgo de desarrollar patología cardiovascular en ambos sexos, pero con especial relevancia en los varones. El peso al momento de la inclusión en el estudio estuvo asociado significativamente con la probabilidad de sufrir enfermedad cardiovascular con una pendiente más acentuada en varones lo cual plantea la relevancia de los cambios de peso en la práctica clínica diaria; la probabilidad de mantenerse libre de enfermedad a los 26 años de seguimiento era de 0,78 en los varones con MRW menor a 110 disminuyendo hasta 0,6 en los que tuvieron un peso mayor a 130 al momento de la inclusión.

Otro hallazgo destacable de este trabajo fue que la fuerza de asociación estadística de la obesidad como factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular se hacía evidente a medida que aumentado el periodo de seguimiento. En los varones se presentó a partir de los 8 años con un valor de p de 0,05 que se incrementó a 0,001 a los 26 años siendo más tardío en el caso de las mujeres en el cual fue evidente a partir de los 14 años con un valor de p de 0,05 y de 0,01 a los 14 y 26 años respectivamente. Los autores justifican así los resultados contradictorios publicados previamente con base a los datos obtenidos de la misma cohorte, pero con periodos de seguimiento menores. (tal y como se ha comentado previamente)

El estudio ARIC (91) tenía como objetivo determinar la relación entre la obesidad y la insuficiencia cardiaca; esta cohorte había resaltado el hecho de que el sobrepeso podría ser un marcador de buen pronóstico en los pacientes que desarrollan insuficiencia cardiaca. Los autores diferencian entre los pacientes obesos con síntomas de fallo cardiaco en función de los valores de troponina T ultrasensible como “perfil sano” en caso de que sean normales o alteradas en valores bajos o perfil sano si la elevación de los enzimas cardiacos es más significativa.

Para ello emplearon una cohorte de 11656 individuos de 4 territorios de Estados Unidos de entre 45 y 64 años con revisiones de seguimiento a intervalos de 3 años. En el momento de la 4 visita se extrajeron muestras para la determinación de valores de TnT-us; se excluyeron los individuos de etnias distintas a blancos y

afroamericanos por su escasa presencia en la cohorte, aquellos con IMC por debajo de 18 (por sospecha de presencia de comorbilidades que pudieran sesgar el estudio), los que no tenían datos con respecto a la existencia de insuficiencia cardíaca y los que fueron diagnosticados de ella antes de la cuarta visita o en los 6 meses siguientes. Finalmente, el análisis se realizó con 8910 individuos libres de IC y 1279 diagnosticados de la misma desde la 4 visita hasta el 31 de diciembre de 2011. Los datos referentes al diagnóstico de IC fueron obtenidos de la historia clínica (con la codificación ICD-9-CM) y los certificados de defunción.

Un total de 579 individuos de 1279 que desarrollaron IC fallecieron a los 5 años de seguimiento tras el primer ingreso hospitalario por ese motivo (43,5 %). Las curvas de Kaplan Meier demostraron una mayor supervivencia de los individuos con sobre peso y obesidad en comparación con los de peso normal tanto en los que tenían troponina T normal como en los que la tenían elevada. Al estratificar los pacientes en función de las categorías de IMC y niveles plasmáticos de troponina encontraron que los obesos con TnT baja tenían una mortalidad 50% menor que los individuos de la misma categoría con IMC normal (HR de 0,5 con IC 95% de 0,35-0,72).

Ante los controvertidos resultados de este estudio los autores reconocen varios factores que pudieron sesgar el estudio: la ausencia de datos y estratificación entre la fracción de eyección, la medición de la TnT de forma muy precoz al primer episodio de IC y la ausencia de consideración de los primeros episodios de IC que no requirieron ingreso hospitalario además del posible infra-diagnóstico de insuficiencia cardíaca en los obesos debido a la menor especificidad en este sub-grupo de pacientes.

Es importante destacar que tampoco estratificaron a los pacientes en función del mecanismo de la insuficiencia cardíaca (de hecho, solo el 41% de los pacientes con niveles de TnT mayores a 14 ng/L tenían diagnóstico previo de infarto agudo de miocardio y solo el 27,1 % de enfermedad arterial coronaria. Así mismo no se han analizado en contexto del tratamiento que han seguido los pacientes desde el momento del diagnóstico.

En el mismo campo de investigación, Kenchaiah (92) et al estudiaron la cohorte prospectiva del Framingham Study de 5881 participantes de los cuales 496 presentaron insuficiencia cardíaca (258 mujeres y 238 varones) a lo largo de los 14 años de seguimiento. Es importante destacar que la presencia de obesos extremos en este estudio fue relativamente baja, con IMC medios de $34,1 \pm 4$ de desviación estándar en las mujeres y de $32,7 \pm 2,6$ en los varones (menos de 500 obesos en cada grupo). Encontraron que la proporción de riesgo (hazard ratios) para insuficiencia cardíaca en las mujeres fue estadísticamente significativa en todos los intervalos de peso desde 1,5-1,6 para sobrepeso y obesidad grado 1 (IC 95% 1,1-2 y 1,1-2,4 respectivamente) hasta 5,6 en las personas con IMC mayor de 40 (valor de $p < 0,001$)

En el grupo de los varones el comportamiento fue similar pero no fue posible demostrar significación estadística en todos los estratos. El riesgo estuvo aumentado un 20% en el grupo con sobrepeso sin alcanzar significación estadística. No obstante, en el grupo de obesos con una razón de riesgo de 1,8 (IC 95% 1,2- 2,7) y de 2,8 en los participantes con IMC comprendido entre 35 y 39,9 (IC 95 % 1,4-5,9). No fue posible valorar el riesgo en los obesos clase 3 debido a su pequeña representación en la muestra (8 sujetos).

La American Heart Association en conjunto con la American Stroke Association han desarrollado y publicado en 2013 (93) una ecuación para estimar el riesgo vascular de sufrir un evento aterosclerótico a los 10 años ajustada para grupos étnicos minoritarios tales como hispanos afroamericanos. Para ello el grupo de trabajo empleó los datos poblacionales de varias series publicadas previamente haciendo un análisis multivariante de los mismos. Se emplearon los datos de 4 grandes grupos poblacionales: el CARDIA(94, 95), ARIC(91), NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) combinada con los datos del Framingham SCORE. (38)

Un total de 11,240 mujeres blancas, 9098 varones caucásico, 2,641 y 1647 mujeres y varones afroamericanos fueron incluidos en el estudio todos ellos con

edades comprendidas entre los 40 y 79 años sin historia previa de cardiopatía isquémica (aguda o crónica), intervencionismo coronario de cualquier tipo, fibrilación auricular, ictus o insuficiencia cardíaca. De estos individuos presentaron un evento vascular 902 mujeres blancas, 1259 varones caucásicos, 290 mujeres y 238 varones afroamericanos respectivamente. Para el análisis se incluyeron como variables la edad, sexo, grupo étnico, tabaquismo y los factores clásicos de riesgo vascular (HTA con o sin tratamiento, DM, colesterol); se decidió no incluir el tratamiento hipolipemiante debido a que su prevalencia en las cohortes era, naturalmente, bajo al tratarse de individuos aparentemente sanos. Así mismo el Grupo de Trabajo valoró incluir en la ecuación factores de riesgo adicionales tales como el **índice de masa corporal (continuo o categórico)** la proteína C reactiva ultrasensible, micro albuminuria, niveles plasmáticos de ApoB100, índice de calcificación coronaria, grosor íntima-media entre otros, pero fueron finalmente excluidos debido a que ninguno de ellos al parecer pudo mejorar la precisión pronóstica de riesgo a los 10 años.

Si bien este grupo no ha publicado el peso estadístico del IMC y otro parámetro antropométrico en la estimación de riesgo (global o por subgrupos) no recomienda emplearlo en el algoritmo de práctica clínica como si hace con algún otro factor de riesgo “no clásico” cuando el paciente tiene un riesgo cuantitativo menor del 7,5% pero a pesar de ello se desea valorar la indicación de tratamiento (Grado de evidencia E, recomendación de expertos).

Una de las pocas funciones que incluye una medida indirecta de la obesidad, el IMC, es la QRISK (96, 97) elaborada en Reino Unido. Dicha ecuación ha sido validada con base a una cohorte 1267159 pacientes (98) para estimar el riesgo de un evento coronario agudo considerando a un individuo de alto riesgo cuando supera el umbral del 20% a los 10 años. Dicha cohorte estuvo compuesta por personas con edades comprendidas entre los 30 y 84 años y fueron reclutados entre el 1 de enero de 1994 y abril de 2010 siendo excluidos aquellos que ya había padecido un evento cardiovascular o quienes estuviesen en tratamiento hipolipemiante. Los datos de morbimortalidad fueron extraídos de la historia clínica electrónica o los certificados de

defunción. Así mismo se consideraron eventos vasculares agudos el IAM, ictus, AIT, angina, pero no la enfermedad vascular periférica.

La escala QRISK incluye variables no consideradas habitualmente en otras ocasiones de riesgo tales como el IMC, la intensidad del tabaquismo, la situación de pobreza (escala de privación de Townsend), tratamiento antihipertensivo, enfermedad renal crónica, y la presencia de artritis reumatoide o de fibrilación auricular. Se empleó la regresión – análisis de su pervivencia de Cox a la cohorte de derivación (2343759 pacientes) incorporando la edad al final de la estimación la cual multiplica en riesgo de sufrir enfermedad vascular con la probabilidad de mantenerse libre vivo y de eventos sumando posteriormente los riesgos a lo largo del rango de interés (regresión para el tiempo de supervivencia) permitiendo de este modo calcular el riesgo acumulado a una edad determinada hasta las 95 años de edad (edad establecida por convención para estimar el riesgo a lo largo de “toda la vida”).

Se determinaron las hazard ratios de las distintas variables pronosticas (corregidas entre cada una de ellas) presentando el IMC un HR estadísticamente significativa de 1,32 (IC 95% 1,22 a 1,44). Entre las otras variables con poder productivo que alcanzaron significación estadística se encontraban el tabaquismo (entre 1,39 a 1,84 de HR en función de la intensidad del hábito), la HTA, la historia de cardiopatía isquémica precoz, diabetes mellitus. Curiosamente la dislipemia obtuvo la asociación menos significativa con 1,17 de HR.

Al comparar el percentil 50 del riesgo tanto por la ecuación de 10 años como para los 95 años se halló que este aumentaba progresivamente hasta superar el 20% a los 65 años en los varones y 72 en las mujeres mientras que a lo largo de todo el rango etario incrementándose ligeramente a los 60 años en varones y a los 65 en mujeres.

Por otro lado, al evaluar las características de los pacientes de alto riesgo (aquellos que se sitúan sobre el percentil 90) es llamativo encontrar que los categorizados por la QRISK10 (> 23,4%) tienen una edad media en torno a los 72

años (71,7 en varones y 76,7 en mujeres) mientras que aquellos individuos con riesgo global alto (> 50%) tenían una edad media de 47 años (45 varones y 50 mujeres).

Otra variable a destacar en este estudio es el tabaquismo y su impacto sobre el riesgo cardiovascular a los 10 años y global debido a que tiene un impacto mayor sobre las muertes de origen no vascular por lo cual puede darse la contradicción aparente de que el riesgo cardiovascular es menor en los individuos fumadores. Es por ello que pueden darse casos de personas no fumadoras con un riesgo de enfermedad cardiovascular mayor que el de los no fumadores debido naturalmente a que su expectativa de vida es menor a expensas de un aumento de la mortalidad no vascular.

Esto es relevante en los pacientes jóvenes de cara a las posibles intervenciones terapéuticas, especialmente nos fumadoras. Estas personas, debido a su mayor longevidad disponen de más tiempo para desarrollar patología cardíaca lo cual puede llevar a considerar la intervención en el control de los factores de riesgo a edades más tempranas (especialmente en los casos de historia familiar de cardiopatía isquémica precoz. sin olvidar el riesgo asociado del tratamiento farmacológico a largo plazo (aunque hasta el momento no se dispone de evidencia científica para ello)

En el estudio realizado por Masson et al (99) se determinó la concordancia entre las 2 principales funciones de riesgo Framingham y SCORE y las recomendaciones de la indicación de estatinas según la escala de la American Heart Association. En este trabajo incluyeron a 474 pacientes (55% varones) con una edad media de 52,2 años \pm 11 años de los cuales 33% padecían obesidad (IMC > 30). Se contrastó la presencia de placas de ateroma carotídeas por ultrasonografía con el riesgo estimado por las funciones clásicas de Framingham, SCORE y las adaptadas por la AHA.

El riesgo estimado según Framingham fue de 7,4, 7,1 y 7, 9 para las personas con IMC normal, sobrepeso y obesos respectivamente, según SCORE el riesgo para

las mismas categorías fue de 1,9, 1,8 y 1,9 % para las mismas categorías de IMC. Así mismo la estratificación realizada según las guías de la AHA fue de 7,9, 7,2 y 7,4 con desviación standard de 7. Como es evidente la concordancia entre las dos funciones fue bastante pobre con una kappa de 0,32 para las personas con índice de masa corporal normal 0,29 para los que tenían sobrepeso y 0,39 para los obesos.

Con relación a la indicación de estatinas, en el 26,7% y el 28,6% estimados según Framingham para individuos con sobrepesos y obesos respectivamente estaría indicado iniciar tratamiento farmacológico mientras que según SCORE lo estaría en el 39,1 y 39% (en el primer caso se empleaban las recomendaciones de las guías americanas ATPIII (100) y en segundo las guías de la sociedad europea de cardiología). Nuevamente existía mayor concordancia del nuevo puntaje de las guías americanas con la escala de Framingham, que determinaba que el 39,1 y el 39% requerían tratamiento médico con inhibidores de la HMG CoA reductasa; al comparar el riesgo entre ambos grupos (sobrepeso y obesidad) no se encontraron diferencias estadísticas significativas en ninguno de los tres modelos.

En resumen, se han publicado gran variedad de estudios que sugieren que la obesidad, especialmente la localizada a nivel abdominal y peri-visceral, incrementa el riesgo de padecer enfermedades del aparato circulatorio independiente de la existencia de otros factores de riesgo.

El adipocito es, al parecer, una célula metabólicamente más activa de lo clásicamente se ha considerado teniendo un papel relevante en el equilibrio energético y en la regulación endocrina de otros órganos tales como el endotelio y el sistema nervioso central. Cada día parece haber más evidencia en contra de la idea preconcebida de que la obesidad actúa simplemente induciendo la aparición de otras enfermedades tales como la hipertensión arterial o la diabetes.

III.4. La estatura y su relación con el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Desde hace varios años es conocida la relación entre la estatura y el riesgo de padecer diversas patologías, especialmente las que afectan al aparato cardiovascular. Gertler et al (101) publicaron en 1951 que los pacientes varones menores de 40 años ingresados por infarto agudo de miocardio tenían una estatura 5 cm menor a los participantes sanos del grupo control tras realizar un estudio epidemiológico en 100 pacientes.

Posteriormente, el grupo de Paaianen (102) realizó una revisión sistemática de 52 estudios de cohortes (3.012.747 participantes) hallando que el RR de muerte fue de 1,37 en varones (IC 95% 1,29-1,46) y de 1,55 para las mujeres (IC 95% 1,41-1,70). Se consideraron hombres de baja estatura los menores de 1,65,5 cm y en las mujeres a las que tuvieron una talla menor a 153,3 cm. También en Finlandia, Jousilahti et al(103) encontraron en un estudio de 31,199 participantes con edades comprendidas entre 25 y 64 años que la estatura guardaba una asociación inversa con los factores clásicos de riesgo vascular y el nivel socioeconómico; por cada incremento de 5 cm de estatura los varones presentaron una razón de probabilidad de 0,89 para mortalidad cardiovascular y 0,91 para la global mientras que en el grupo de mujeres fueron de 0,86 y 0,9 respectivamente.

En Noruega, el grupo de Njolstad (104) estudió en 7073 varones y 6339 mujeres la relación entre la estatura y el riesgo de ictus encontrando una relación inversa y estadísticamente significativa en ambos sexos tras ajustar por edad, TA, TG, tabaquismo, diabetes y tratamiento antihipertensivo; en los varones el riesgo relativo disminuyó progresivamente en las 3 categorías de mayor estatura (0,83, 0,58 y 0,45) y en las mujeres la reducción fue significativa aunque no proporcional (0,54, 0,28, 0,34).

En la misma línea de investigación, el equipo de Koch (105) elaboró trabajo epidemiológico tomando como población de estudio el programa noruego de screening de tuberculosis encontró una clara relación entre la estatura la mortalidad

global; el riesgo relativo para morir por de 1,6 para los varones con talla menor a 150 cm y de 0,9 para los que medían más de 180; para las mujeres fue de 1,8 y de 1 para las menores de 150 cm y mayores de 170 cm respectivamente. Así mismo, un equipo de trabajo de la Universidad de Cambridge (106) halló en una cohorte de 1.085.949 participantes una reducción significativa del 7% de sufrir enfermedad coronaria por cada 6,5 cm de incremento en la estatura (1 desviación estándar), 9% para infarto agudo de miocardio, 6% para ictus isquémico y 6 % para muerte por insuficiencia cardiaca.

En concordancia con estos resultados, Wannamethee et al (107) realizaron un estudio prospectivo en el Reino Unido con una cohorte de 7735 participantes a los cuales siguieron durante una media de 16,8 años tras lo cual analizaron la relación entre la estatura y los 351 ictus y 1093 reportando una asociación inversa y progresiva entre la cardiopatía isquémica con un riesgo relativo de 0,74 al comparar el quintil inferior y superior de la distribución (IC 95% de 0,59-0,91) siendo esta relación más intensa en el grupo de eventos no fatales con un RR de 0,64 en contraste con el de eventos letales (sin alcanzar en este último grupo significación estadística). En el caso del ictus solo se halló un incremento de riesgo en el quintil inferior de los varones (< 167,7cm) especialmente en el caso de ictus con desenlace fatal, aunque sin alcanzar significación estadística.

También en el Reino Unido, el equipo de Langenberg (108) publicó que por cada 15 cm de incremento en la estatura el riesgo de mortalidad cardiovascular global disminuía un 17 % (valor de $p < 0,001$) siendo mucho más significativo su impacto sobre la atribuida a EAC con una razón de probabilidad de 0,81 (IC 95% de 0,74-0,88; valor de $p < 0,001$); no encontraron asociación entre este parámetro antropométrico y el ictus. Este estudio fue realizado tras seguir durante un periodo de 33 años una cohorte de 17,139 varones funcionarios públicos siendo significativo en los trabajadores con nivel socioeconómico y estatura más alta (valor de $p < 0,001$)

Smith et al (109), en Escocia, Reino Unido, publicaron, en varones, un incremento del 12% del riesgo de padecer cardiopatía isquémica (IC 95% 3-22%) y

de 32% de sufrir un ictus (IC 95% 10-55%) por cada reducción de 10 cm de estatura tras ajustar por múltiples variables. Así mismo, en las mujeres los incrementos fueron de 22 y 20 % respectivamente. Estos resultados se obtuvieron de una cohorte de 7052 hombres y 8354 mujeres con edades comprendidas entre los 45 y 64 años seguidos durante un periodo de 20 años.

Recientemente, el grupo de trabajo de Nelson y colaboradores (110), describió la asociación entre la estatura baja genéticamente baja y el riesgo de enfermedad arterial coronaria. Estudiaron los aleros de 180 genes empleando la técnica del SNP (single nucleotide polymorphisms) sobre una muestra de 183,727 participantes de ascendencia europea (128,383 controles y 65.066 casos). Encontraron relación entre algunos genotipos que condicionan talla baja y aumento de riesgo de cardiopatía isquémica. Hallaron además aumento de las cifras de triglicéridos y LDL colesterol. Describen además que por cada incremento de 6,5 cm (1 desviación estándar) el riesgo de cardiopatía isquémica aumenta un 2,3% que a su vez que acompaña de un incremento de 1,5% del nivel del colesterol LDL; ello sugiere que el incremento del LDL es responsable del 19% de la fuerza de asociación entre la estatura y la enfermedad coronaria (un 12% atribuible a los triglicéridos).

Otro hecho que puede contribuir a explicar la asociación entre la estatura y el riesgo de cardiopatía isquémica puede ser que las personas de estatura baja presentan arterias coronarias de menor calibre que son más susceptibles de ocluirse de forma más precoz causando enfermedad sintomática. Es importante destacar que esta relación no se encontró en el grupo de las mujeres a pesar de haberse descrito previamente lo cual podría ser atribuido a la baja potencia estadística para detectar diferencias en este subgrupo (el 73,8% de los casos eran varones). Todo ello lleva a los autores a pensar que el mecanismo que permite la expresión de los genes que determinan baja estatura y su influencia en el desarrollo de cardiopatía isquémica parece ser más complejo que el calibre de los vasos y el perfil lipídico adverso asociado, la asociación de vías de señalización determinadas y dichos genes parece jugar un papel aun no esclarecido (lo autores señalan la asociación estadísticamente

significativa entre los polimorfismos estudiados y las vías STAT3, TGF-beta, IGF-1 entre otros)

La relación entre la estatura y el riesgo vascular ha sido habitualmente un aspecto controvertido, especialmente cuando se tiene en cuenta las diferencias demográficas de los participantes incluidos en los estudios. En un trabajo epidemiológico realizado por Page (111) con habitantes de las Islas Salomón cuya media de estatura era de 150 cm se encontró que la prevalencia de datos electrocardiográficos era significativamente menor en comparación con una muestra de la población americana; la prevalencia de ondas Q fue del 0,55% en los habitantes de dichas islas en contraste con los 2,35% de la muestra americana (Michigan). No obstante, no se estudió la mortalidad por eventos cardiovasculares.

Lindeberg (112) describió la aparente “inexistencia” de ictus y cardiopatía isquémica en la población de Kitava (Papua Nueva Guinea) comparando sus características demográficas con un grupo control de Suecia, la media de estatura fueron de 161,5 cm y 178 respectivamente encontrando que la tensión arterial era significativamente menor en los varones y en las mujeres mayores de 60 años en el grupo de los naturales de Kitava. Así mismo los varones de esta localidad de Papúa tenían niveles significativamente más bajo de sed colesterol total y LDL colesterol. Nuevamente, la mortalidad de origen cardiovascular no fue evaluada y destaca el hecho muy notable de que la población sueca, tanto hombres como mujeres, tenían un IMC significativamente mayor.

El mismo grupo publicó en 1993 (113) la prevalencia de ictus, angina o muerte súbita en trabajo epidemiológico con 1816 participantes de la misma localidad sin encontrar ningún caso de patología cardiovascular; si hallaron alteraciones electrocardiográficas (de la repolarización) clínicamente silentes.

A pesar de los resultados controvertidos de los trabajos previos, Ying Lee et al (114) con base a la población de 39 estudios conformados por una población de 510.800 en la cual se presentaron 21623 fallecimientos. Encontraron un 8% de

reducción de riesgo de padecer enfermedad coronaria por cada incremento de la estatura en una desviación estándar en el grupo de los varones y de un 4 % en las mujeres (valor de $p < 0,001$ y $0,04$ respectivamente. Con respecto al ictus hallaron una reducción de 7% en los varones (IC 95% entre 4-10%; valor de $p 0,002$) y el 6% en mujeres, aunque sin alcanzar significación estadística en este grupo (valor de $p 0,11$). No obstante, al sub estratificar por ictus hemorrágico la reducción fue del 9% en varones y del 13% en las mujeres (IC 95% 0,85-0,96 y 0,79-0,96 respectivamente).

McCarron et al (115) estudió la asociación entre ictus y estatura en un grupo de 5368 varones ingleses con edades entre 45 y 59 años encontrando una reducción del riesgo de un 18% por 10 cm de incremento de estatura (valor de $p 0,03$) tras ajustar por tensión arterial diastólica, IMC, tabaquismo, clase social, perfil lipídico y presencia de diabetes o angina. Estas diferencias se mantuvieron al subestratificar por la gravedad encontrando una disminución del 39 % del riesgo de presentar un ictus letal (valor de $p 0,02$) y del 12 % en los eventos no fatales, aunque sin alcanzar significación estadística en este grupo (IC 95% 0,72-1,08; valor de $p 0,23$).

Glynn et al (116) también publicaron datos a favor de la estatura baja con factor de riesgo vascular. Analizaron 18.662 médicos varones de entre 40 y 84 años procedentes de una población 22.071 participantes del estudio Physicians' Health Study; describieron una reducción de 11% de riesgo de padecer enfermedad arterial coronaria (IC 0,82- 0,96) por cada aumento de 5 cm de talla corporal, aunque fallaron al demostrar asociación significación estadística en este último.

Este mismo equipo publicó 2 años más tarde nuevos resultados con una cohorte ampliada de 8361 (117) varones que fueron seguidos durante una media de 41,3 años; fallecieron 863 personas. No encontraron relación entre la estatura y la mortalidad general, pero si entre la mortalidad cardiovascular, especialmente la debido a enfermedad arterial coronaria, con razones de probabilidad de 0,78 y 0,76 respectivamente (IC 95% 0,66—0,93 y 0,62-0,93 en cada caso).

Parker y su equipo (118) publicaron resultados a favor de la existencia de la asociación entre la estatura y la mortalidad cardiovascular. En un grupo de 2826 varones y 3741 mujeres de Nueva Inglaterra hallaron que los hombres mayores de 1,77 m tenían un riesgo de cardiopatía isquémica 83% menor que aquellos con una estatura menor a 1,65 tras ajustar por edad, IMC, tabaquismo, perfil lipídico, diabetes y otras variables demográficas, la reducción de riesgo para ictus fue de 67%; no encontraron diferencias significativas en el grupo de mujeres.

Un estudio realizado en Japón por Atsushi Hozawa et al (119) analizando los datos procedentes del National Survey on Cardiovascular Disease constituido con una población de 3969 hombres y 4955 mujeres seguidos durante 19 años encontraron en las mujeres una reducción de riesgo de ictus del 23% por cada aumento de 5 cm de estatura en las mujeres en la octava década de la vida, no encontraron diferencias en otros estratos etarios ni en los varones. En la misma línea, el equipo de Rich – Edwards (120), utilizando los datos de la población del Nurses's Health Study compuesta por 121,700 mujeres americanas, falló en encontrar clara asociación entre el ictus y la estatura pero si hallaron un incremento significativo de riesgo de padecer cardiopatía isquémica al comparar las categorías de estaturas más altas con la inferior ($< 1,55$ cm); para el grupo de mujeres con talla $> 1,7$ m el riesgo relativo fue de 0,73 (valor de $p < 0,0001$). La relación también fue significativa para el riesgo de revascularización (RR 0,67; valor de $p < 0,0001$) y para el de IAM (RR 0,78; valor de $p 0,03$).

No obstante, no todos los estudios han presentado datos favorables para soportar la existencia de una relación inversa entre la estatura y el riesgo vascular. El estudio NHANES I (121) falló en demostrar significación estadística entre estas variables tras ajustar por edad, sexo y otros factores de riesgo vascular; sin embargo, el primer análisis sugería que el riesgo de EAC en los varones aumentaba un 23% y en las mujeres un 39% (valor de $p < 0,01$). El riesgo de IAM también se incrementó en 16% en varones y 41% en mujeres (valor de $p < 0,01$) aunque esta diferencia tampoco consistente tras el análisis multivariante. También en los Estados Unidos, el estudio Framingham encontró que las mujeres con estatura inferior a 1,55m tenían un riesgo

aumentado de padecer un IAM con una razón de probabilidad ajustada de 1,86 con un valor de $p < 0,01$; cabe destacar que, a pesar de tratarse de una amplia cohorte de 4604 personas seguidas durante 35 años, varones más de menor estatura tenían más edad que los más altos lo cual reconocen los autores puede haber artefactado los resultados. (122)

A pesar de la creciente evidencia a favor de la estatura baja como factor de riesgo vascular todavía no se ha generalizado su uso en la estimación cuantitativa del mismo. Pocock S.J et al (123) diseñaron una función de riesgo empleando los datos del INDANA Project con una población de 47.088 hombres y mujeres procedentes de los 8 principales estudios que han evaluado la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con HTA versus no intervención o placebo. Estudiaron 11 factores de riesgo entre los cuales destacaban los niveles de creatinina y la estatura.

Se produjeron 1639 fallecimientos durante un periodo de seguimiento medio de 5,2 años. Tras realizar el análisis multivariante (regresión de Cox) encontraron que cada incremento de 10 cm de estatura tenía un efecto protector sobre el riesgo de mortalidad cardiovascular con una razón de probabilidad de -0,14 y de -0,09 para la mortalidad por todas las causas. A una estatura menor a 1,45 en las mujeres y de 1,60 en varones aportan a la escala de puntuación 6 puntos; reconocen los autores de este modelo que es el único que incorpora este factor de riesgo en su función predictiva.

Si bien los datos sobre el impacto de la estatura sobre el riesgo vascular son controvertidos, especialmente en los estudios realizados en poblaciones asiáticas, parecer existir una evidencia consistente a favor de relación inversa entre esta y el riesgo de padecer enfermedades cardiocirculatorias, especialmente cardiopatía isquémica e ictus; sería relevante la realización de trabajos en poblaciones del sur de Europa para obtener más datos propios de nuestro medio.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

La obesidad, especialmente la distribuida en el abdomen, es una situación asociada a un incremento del riesgo cardiovascular(5, 6), aunque no se ha esclarecido el verdadero poder pronóstico de la misma debido a la dificultad de realizar estudios con un control estricto de las co-variables que normalmente lleva asociadas. Tal y como se ha comentado previamente la prevalencia de la obesidad se ha incrementado de forma muy importante en la mayoría de los países de occidente hasta el punto de convertirse en un problema de salud pública con envergadura de pandemia.

Por otro lado, es de interés fundamental en la práctica clínica diaria determinar cuáles individuos tienen un riesgo elevado de sufrir un evento cardiovascular agudo con la finalidad de determinar cuales se pueden beneficiar de intervención médica preventiva. Son bien conocidas las funciones que estiman el riesgo individual mediante extrapolación del poblacional con base al peso estadístico de la asociación entre la enfermedad cardiovascular y los distintos factores de riesgo; la utilidad de dichas funciones en la prevención primaria, aunque es controvertida, ha constituido una importante rama de investigación en la actualidad y se perfilan como una herramienta cada día más accesible y abordable en la práctica clínica diaria.

En este sentido se ha planteado como hipótesis general de este trabajo determinar si existe alguna relación positiva entre los parámetros antropométricos clásicos (como medida subrogada de la adiposidad corporal) y el riesgo cardiovascular estimado mediante las funciones disponibles en la práctica habitual.

Con las consideraciones previas y teniendo en cuenta que los paraderos antropométricos y las ecuaciones de riesgo pueden representar una aproximación general al riesgo vascular de un individuo estándar nos hemos planteado en el presente estudio el siguiente objetivo general: valorar la relación entre el riesgo estimado mediante funciones estadísticas y los parámetros antropométricos más empleados en la clínica.

Se han planteado además los siguientes objetivos secundarios:

- Determinar si existe una correlación proporcional / lineal entre el riesgo vascular estimado y las medidas antropométricas habituales.
- Conocer si la relación entre parámetros antropométricos y el riesgo estimado es igual para las 4 funciones estudiadas.
- Establecer cuál de los 3 parámetros antropométricos guarda más relación con el riesgo estimado.
- Evaluar el efecto del sexo como co-variable no modificable entre los distintos parámetros antropométricos y el riesgo vascular estimado.
- Determinar la probabilidad de re-estratificación del riesgo estimado según las cuatro ecuaciones en función de los parámetros antropométricos empleados.
- Conocer si el riesgo atribuible a los parámetros antropométricos en este trabajo es concordante con los datos publicados en estudios previos.

Si nuestros resultados fueran concluyentes nos encontraríamos en condiciones de establecer la utilidad real de la medición de los parámetros antropométricos como parte de la valoración integral del riesgo vascular de un individuo, así como sugerir la posibilidad de incorporarlos en los métodos cuantitativos de estimación de riesgo tras realizar estudios con cohortes más representativas de la población general y de la validación externa de los resultados. Ello podría tener implicaciones en la necesidad de realizar intervenciones terapéuticas precoces en las personas con obesidad sin olvidar las interacciones de esta con el resto de variables modificables y no modificables que pueden influir en la morbi-mortalidad cardiovascular.



METODOLOGÍA

V. METODOLOGÍA:

V.1 Diseño y población del estudio.

Se ha realizado un estudio epidemiológico, transversal, observacional, no controlado, realizado en la Unidad de Lípidos del Hospital Universitario Gregorio Marañón. los pacientes manifestaron su consentimiento verbal para la medición de medidas antropométricas y se recogieron datos socio demográficos, epidemiológicos, sobre co- morbilidades, antropométricos y analíticos en una primera entrevista clínica; se recopilaron datos de morbimortalidad empleando la historia clínica electrónica.

Se incluyeron un total de 494 pacientes reclutados durante el periodo (2009-2015) en los cuales se determinó el riesgo vascular para prevención primaria empleando las 4 principales funciones para estimación del riesgo vascular utilizadas habitualmente en la práctica clínica (Framingham Score, SCORE, REGICOR, DORICA). En algunos participantes no fue posible aplicar alguna ecuación por ausencia de datos para dicha función específica.

V.2 Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Consentimiento verbal del participante en el estudio.
- Pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre los 30 y 65 años.
- Buen estado general conservado y con capacidad de participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Ausencia de antecedentes de patología cardiovascular o cerebrovascular: ictus, enfermedad arterial coronaria un mes antes del reclutamiento.
- Pacientes con incapacidad de colaborar en el estudio o con enfermedades graves que condicionen una corta expectativa o limiten la calidad de vida.
- Ausencia de datos referentes al peso, talla, IMC, sexo o edad de la persona.

V.3 Métodos estadísticos:

El tratamiento estadístico de los datos se efectuó con el método de SPSS versión 15.0. Para la muestra total se emplearon pruebas de estadística descriptiva, con la estimación de proporciones en todos los casos:

- Variables discretas: resumidas en tablas de frecuencias.
- Variables continuas: resumidas por medidas de tendencia central y de dispersión (media, desviación estándar, mediana y amplitud). Para comparativas de los subgrupos.

Con la finalidad de estudiar el supuesto de normalidad de la distribución se empleó el test de Kolmorov- Smirnov y el análisis de frecuencias con histogramas, posteriormente para las variables cuantitativas y posteriormente se determinó el el grado de asociación de las variables principales (riesgo estimado y parámetros antropométricos) utilizando el coeficiente de Pearson.

Seguidamente se contrastaron las medidas de las variables antropométricas con los intervalos de riesgo prefijados por los autores de cada función mediante análisis de varianza (ANOVA) y se realizó el análisis post-hoc mediante el método de Bonferroni con la finalidad de determinar diferencias entre las distintas categorías. Se estratificaron estas diferencias por sexo.

Finalmente se empleó el método de regresión logística multivariante con la finalidad de cuantificar el efecto del IMC sobre la estimación de riesgo en las distintas funcionales; se empleó el pseudo χ^2 como modelo de bondad de ajuste. En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0.05 tal y como se ha estandarizado para la ejecución de trabajos científicos en medicina.

V.4 Variables:

Todas las variables cuantitativas antropométricas se calcularon empleando el Sistema Internacional de Unidades (excepto para la edad y presión arterial para las cuales se emplearon los años y mm de mercurio por su mayor aceptación en la práctica clínica) y las medidas estimadas de carácter probabilístico se expresaron en forma porcentual.

Independientes:

- Edad en años.
- Sexo: varón/mujer.
- Peso, en kilogramos.
- Obesidad: IMC ≥ 30 kg/m² (123).
- Sobrepeso: IMC 25-29'9 kg/m² (123).
- Talla en metros.
- Índice de masa corporal (cociente peso/talla²), en kg/m².
- Colesterol total, cHDL, cLDL, en mg/dL.
- Tabaco: se consideró fumador al que había fumado al menos un cigarrillo al momento del inicio del estudio, los demás se consideraron no fumadores.
- Glucosa en plasma: en mg/ dL.
- HTA: Se consideraron hipertensos a aquellos sujetos con cifras de TA $\geq 140/90$ mmHg de media en dos o más determinaciones y aquellos previamente diagnosticados de HTA con tratamiento antihipertensivo.(124)
- Diabetes: Se consideró diabético todo paciente previamente diagnosticado o que cumplía criterios de DM de la ADA - 2014 (125) en el reclutamiento (glucemia al azar >200 mg/dl con síntomas cardinales, en ayunas >126 mg/dl, a los 120 minutos del test de tolerancia oral ≥ 200 mg/dl o hemoglobina glucosilada mayor a 6,5%).

Dependientes:

Categorías de riesgo cardiovascular estimado de acuerdo con los puntos de corte preestablecidas (por los autores) para cada una de las funciones estudiadas:

- SCORE: ligero < 2%, moderado: 3-9%, alto: 10-14%, muy alto > 15%:
- REGICOR: bajo < 4%, ligero: 5-9%, moderado: 10-19%, alto > 20%
- DORICA: bajo < 5%, ligero: 5-9%, moderado: 10-19%, alto > 20%
- FRAMINGHAM: bajo: < 10% y < 1 factor de riesgo, ligero: < 10% y +2 factores de riesgo%, moderado: 10-20% + 2 factores de riesgo, alto > 20%, muy alto > 20% + factores de riesgo; según estratificación recomendada por el sistema ATP-2008 (126)

Factores de riesgo mayores distintos a LDL colesterol: tabaquismo, hipertensión, cdl colesterol < 40 mg/dL, historia familiar en primer grado de EAC (Varones <55 y mujeres <65 años), edad en varones >45 o > 55 en mujeres). Datos clínicos de enfermedad vascular (SCASEST reciente, enfermedad carotídea asintomática, enfermedad arterial periférica, aneurisma de aorta abdominal)



RESULTADOS

VI. RESULTADOS:

VI.1 Asociación general entre parámetros estudiados y riesgo vascular estimado.

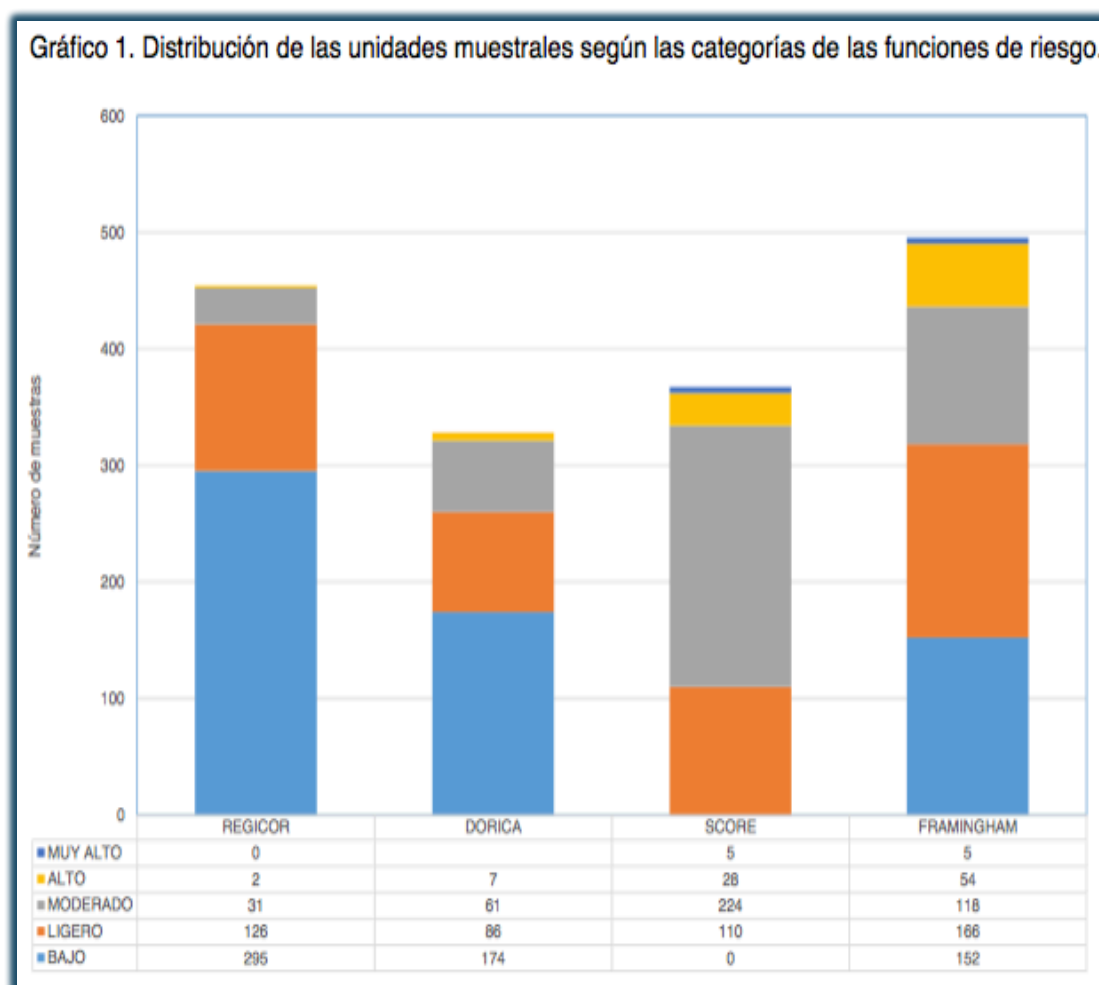
Se incluyeron en el análisis final 494 participantes de los cuales 321 eran mujeres y 174 varones con edades comprendidas entre los 30 y 80 años siendo distribuidos en 4 grupos tras estimarse el riesgo vascular aplicando en cada uno de ellos las 4 ecuaciones objeto de estudio tal y como se ha comentado en materiales y métodos. Posteriormente se estudió la hipótesis de normalidad de la distribución en los 4 grupos empleando la prueba de Kolmogorov- Smirnov y el grado de asociación entre el riesgo calculado mediante las distintas funciones estudiadas y los datos antropométricos recogidos de la población (peso, talla e índice de masa corporal) empleando para ello la correlación de Pearson (ver tabla 1).

Tabla 1: Fuerza de asociación entre el riesgo estimado y los parámetros antropométricos.					
Correlaciones					
		REGICOR, R	DORICA, R	SCORE, R	Framingham, R
Peso	Correlación de Pearson	0,172	0,291	0,161	0,276
	Sig. (bilateral)	0,000	0,000	0,002	0,000
	N	454	328	367	495
Talla (m)	Correlación de Pearson	0,064	0,063	0,051	0,078
	Sig. (bilateral)	0,172	0,253	0,327	0,082
	N	454	327	367	494
IMC	Correlación de Pearson	0,163	0,305	0,194	0,254
	Sig. (bilateral)	0,000	0,000	0,000	0,000
	N	453	328	367	494
La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral)					

Se halló una discreta muy significativa asociación entre las 4 funciones con coeficientes entre 0,10 y 0,30 con valores de p menores a 0,01 para el peso y el índice de masa corporal; sin embargo, la talla no presentó datos de correlación (al menos lineal) con las funciones estudiadas excepto en la Framingham en la cual estuvo en el límite de alcanzar la significación, aunque con un grado de asociación muy pobre.

VI.2 Distribución de los participantes en las distintas categorías de riesgo.

Tras calcular el riesgo estimado para cada participante se establecieron categorías de riesgo según el criterio propuesto por los autores de cada una de las funciones (ver gráfico 1). Es importante recordar que la escala SCORE no distingue entre riesgo bajo y ligero (fusionando estas 2 categorías en una sola, riesgo ligero) y que la escala DORICA no incluye la categoría de riesgo muy alto.



Se encontró que las ecuaciones diseñadas empleando población española eran las que estratificaban menor número de pacientes como de alto riesgo (menos de 1% según REGICOR y el 2,12% según DORICA) en contraste con la Framingham (11,94%) y SCORE (8,99%)

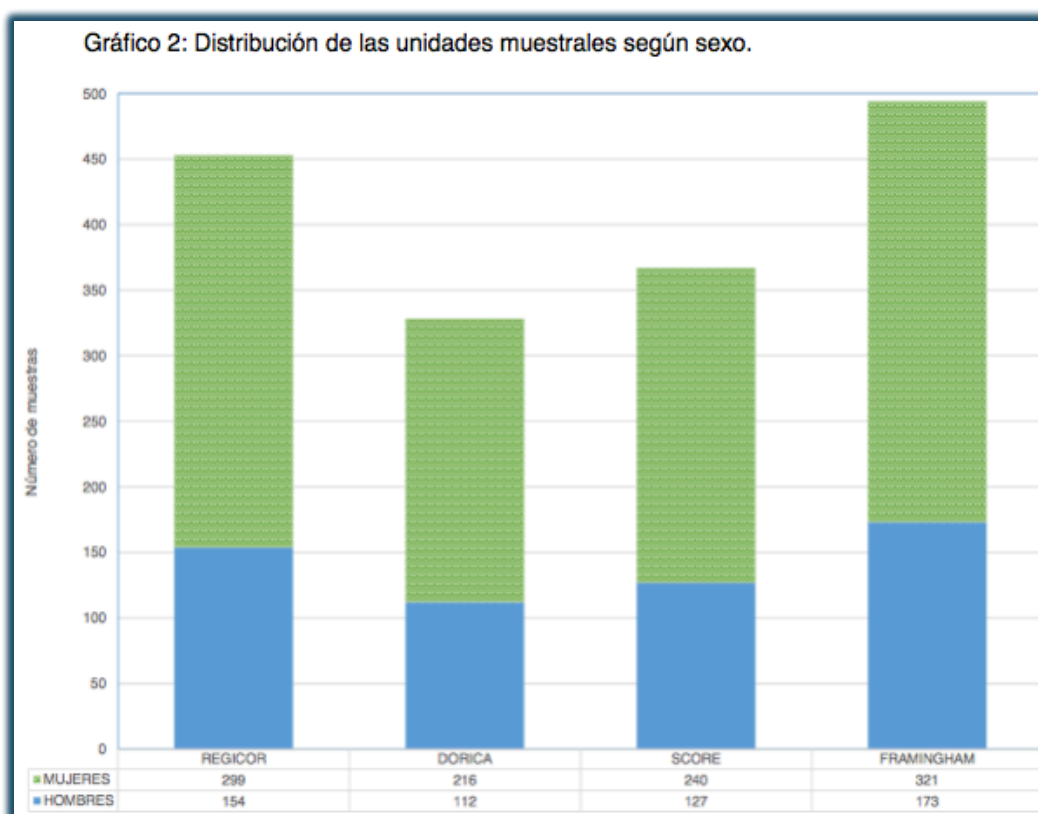
Estos hallazgos son congruentes con lo descrito en trabajos previos que destacan la sobre- estimación del riesgo vascular por funciones diseñadas con datos procedentes de poblaciones de mayor riesgo (especialmente las americanas) y la necesidad de adaptarlas a los países de bajo riesgo como es el caso de España.

Con respecto a la distribución de los individuos de bajo riesgo, es importante señalar a REGICOR como la función que más personas asigna a esta categoría con un 92% de los participantes, seguido por Framingham con un 44% y finalmente por DORICA Y SCORE con 30 y 29% respectivamente.

VI.3 Distribución de los participantes por sexo y edad en las funciones de riesgo.

Con relación a la distribución por sexo (gráfico 2) se ha intentado distribuir por el igual el número de participantes entre los 4 grupos de tal forma de que se mantuviese una proporción constante de entre 30-35% varones y 65% mujeres.

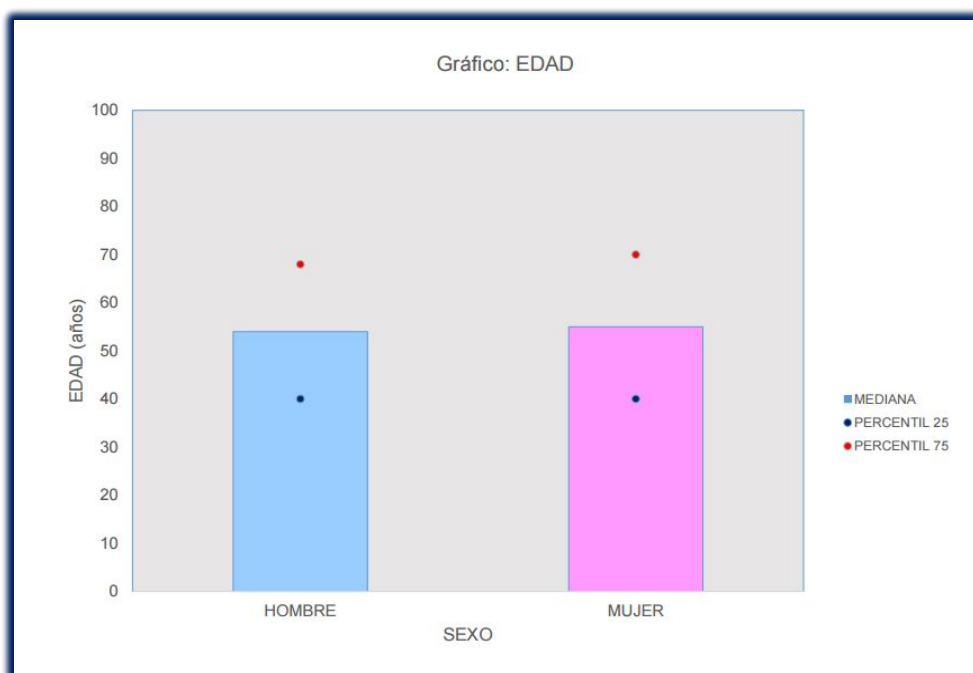
En el grupo de REGICOR fueron incluidos 154 varones (33,99%) y 299 mujeres (65,01%), en el de DORICA 112 varones (34,14%) y 216 mujeres que representaban un 65,86% de los 328 pacientes incluidos en esta cohorte. De igual forma, en el grupo SCORE se reclutaron 127 varones (34,60%) junto a 240 mujeres (65,40%) y finalmente en el conglomerado de FRAMINGHAM se añadieron 173 varones (35%) y 321 mujeres (64%).



Se ha intentado evitar la distorsión del efecto modificador del sexo en los distintos grupos. Esto se ha hecho a pesar de que las proporciones de ambos géneros varían de forma significativa en función de las cohortes empleadas en los estudios que

se han utilizado para desarrollar las distintas ecuaciones predominando la presencia de mujeres sobre los varones en todas ellas excepto en el proyecto SCORE.

Con respecto a la edad, la mediana de la distribución en los varones fue de 54 con un rango intercuartílico de 28 y de 55 en mujeres con un rango de 30. Al estratificar por grupos de edad en las diferentes funciones no se hallaron diferencias significativas entre los distintos grupos.



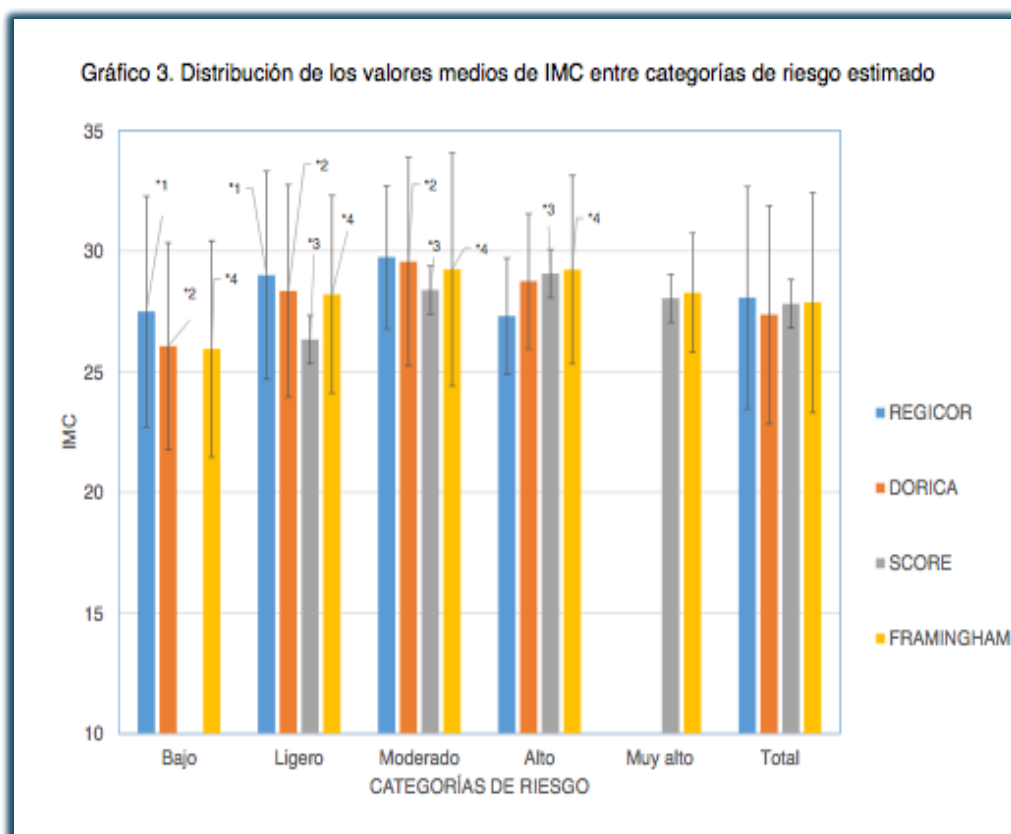
En nuestra muestra la prevalencia de ancianos es muy baja, lo cual impide la valoración de la asociación entre el riesgo y los parámetros estimados en esta población.

VI.4 Distribución del IMC en las distintas categorías de riesgo por funciones.

En la tabla 2 se encuentran reflejados los valores medios del IMC en cada uno de los intervalos de riesgo para las distintas funciones. Destaca la REGICOR como la cohorte que presentaba mayor IMC global y entre las categorías de bajo riesgo.

Tabla 2. Valores medios de IMC en las distintas categorías de riesgo						
	Bajo	Ligero	Moderado	Alto	Muy alto	Total
REGICOR	27,49	28,99	29,74	27,3		28,06
DORICA	26,051	28,34	29,551	28,74		27,36
SCORE		26,33	28,38	29,06	28,04	27,81
FRAMINGHAM	25,94	28,2	29,23	29,22	28,26	27,86

Tras comprobar que el IMC presentaba una distribución normal en cada función se estudiaron las diferencias de medias intraclase (ver gráfico 3) encontrándose una diferencia significativa de 1,5 kg/m² de IMC entre la categoría de riesgo bajo y ligero de la escala REGICOR (*1: valor de p de 0,003). Con respecto a la escala DORICA se encontraron diferencias significativas de IMC entre las categorías de bajo riesgo y riesgo moderado con valores de 2,29 kg/m² y de 1,2 kg/m², (*2: valor de p de 0,00).



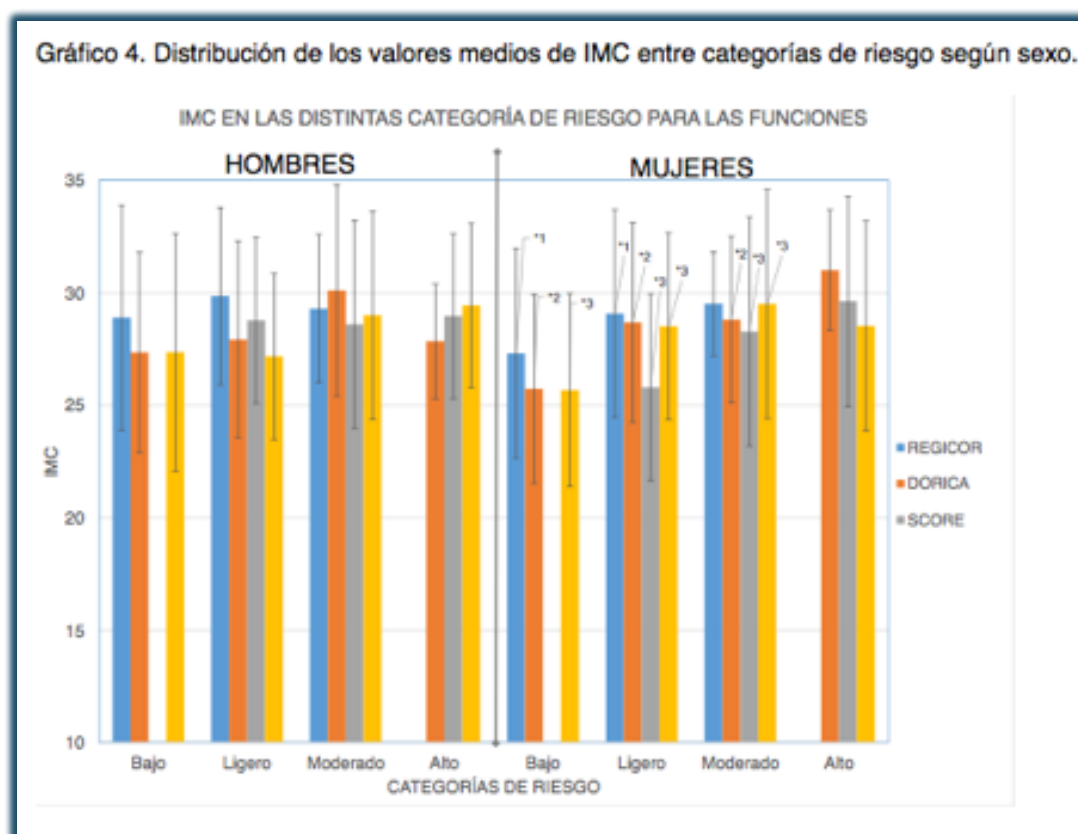
En el grupo de SCORE se encontraron diferencias significativas con incrementos de IMC de 2 kg/m² entre ligero - moderado y de 0,5 kg/m² (* 3: valor de p entre 0,00 y 0,021). Finalmente, en la función Framingham, se hallaron diferencias entre todas las categorías de riesgo excepto en la de muy alto con valores que oscilan entre 2, 1, y de hasta 3 kg/m² entre bajo y alto respectivamente (*4, valor de p de 0,00).

VI.5 Estratificación de los valores medios de IMC en función de género en las distintas categorías de riesgo.

Al estratificar por sexo (tabla 3) se halló que los varones de bajo riesgo presentaban en las 4 cohortes IMC más altos que las mujeres de la misma categoría; en estas se halló un incremento progresivo del IMC mientras se escalaban categorías de riesgo excepto en el grupo estimado con la ecuación de Framingham.

Tabla 3. Valores medios de IMC en las distintas categorías de riesgo según sexo.								
Funciones	HOMBRE				MUJER			
	Bajo	Ligero	Moderado	Alto	Bajo	Ligero	Moderado	Alto
REGICOR	28,89	29,85	29,3		27,3	29,07	29,51	
DORICA	27,34	27,92	30,1	27,84	25,73	28,68	28,8	31
SCORE		28,77	28,59	28,97		25,79	28,27	29,62
FRAMINGHAM	27,35	27,17	29	29,43	25,67	28,51	29,5	28,53

En los varones no se halló un incremento progresivo tan evidente (en algunos intervalos el IMC era incluso menor que en la categoría previa. Al analizar esta relación no se encontraron diferencias significativas en las categorías de varones. (gráfico 4).



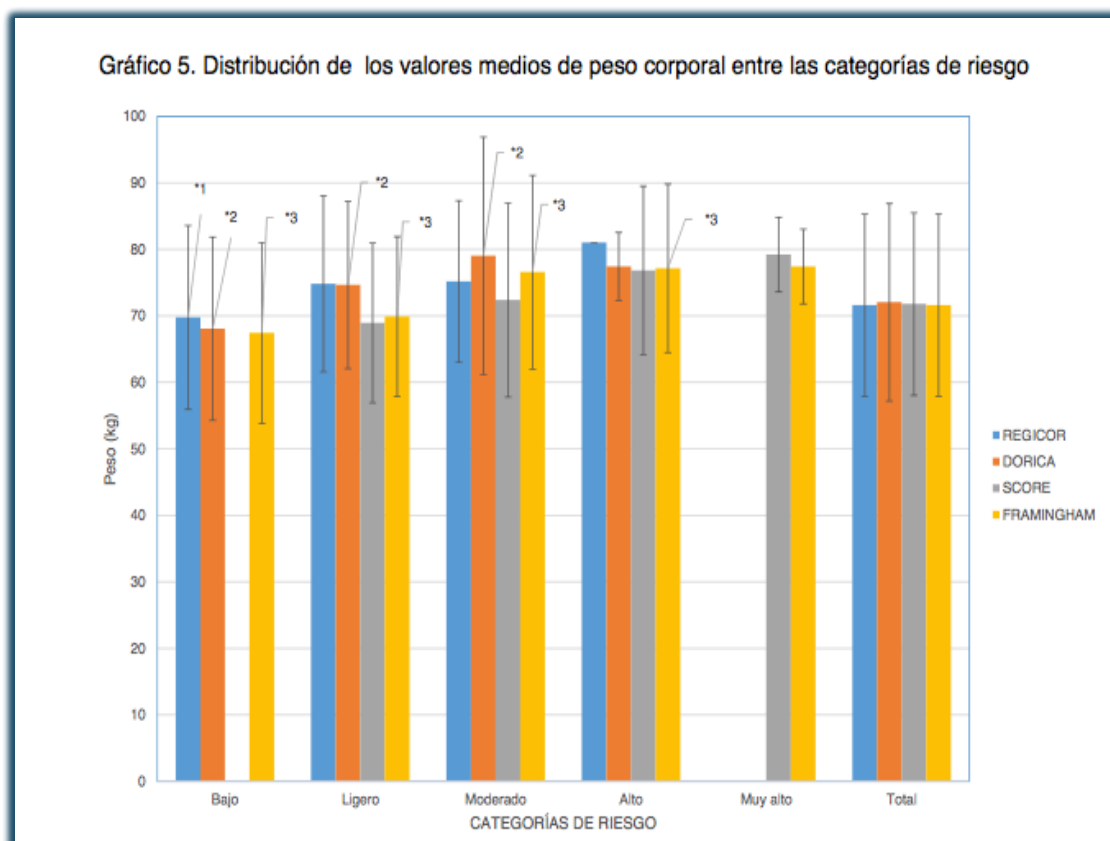
En el grupo de REGICOR se encontró una diferencia significativa de 1,7 kg/m² entre la categoría de bajo y riesgo ligero (*1, valor de p 0,017). Este hecho se halló también en la cohorte DORICA con diferencia de hasta 3 kg/m² también entre las categorías de más bajo riesgo (*2 valor de p 0,00), lo mismo ocurre con los individuos sometidos a la función SCORE con diferencia en este caso de 2,5 kg/m². Es importante destacar que en el gráfico 4 se han omitido las categorías de muy alto riesgo por no presentar diferencias significativas.

VI.6 Distribución del peso en las distintas categorías de riesgo por funciones.

Con relación al peso, tal como era de esperar teniendo en cuenta el comportamiento del IMC, se encontró un incremento progresivo del mismo a medida que se escalaban categorías de riesgo (ver tabla 4) excepto en la cohorte creada por DORICA en la cual se halló una reducción de casi 2 kg de media en el de alto riesgo en comparación con los que tenían un riesgo estimado moderado.

Tabla 4. Valores medios de peso corporal para las distintas categorías de riesgo.						
Funciones	Bajo	Ligero	Moderado	Alto	Muy alto	Total
REGICOR	69,75	74,8	75,15	81		71,57
DORICA	68,06	74,64	79,02	77,4		72,02
SCORE		68,92	72,35	76,81	79,2	71,75
FRAMINGHAM	67,41	69,88	76,55	77,14	77,4	71,58

Cabe destacar nuevamente la importante homogeneidad del peso en los 4 grupos con media de 71,73 Kg con desviación estándar en torno a 13 (gráfico 5). Nuevamente se encontraron diferencias significativas en el peso de los participantes asignados a las categorías de bajo riesgo y ligero según REGICOR (*1,5 kg, valor de p 0,03) DORICA (*2, 6,6Kg, valor de p 0,03).



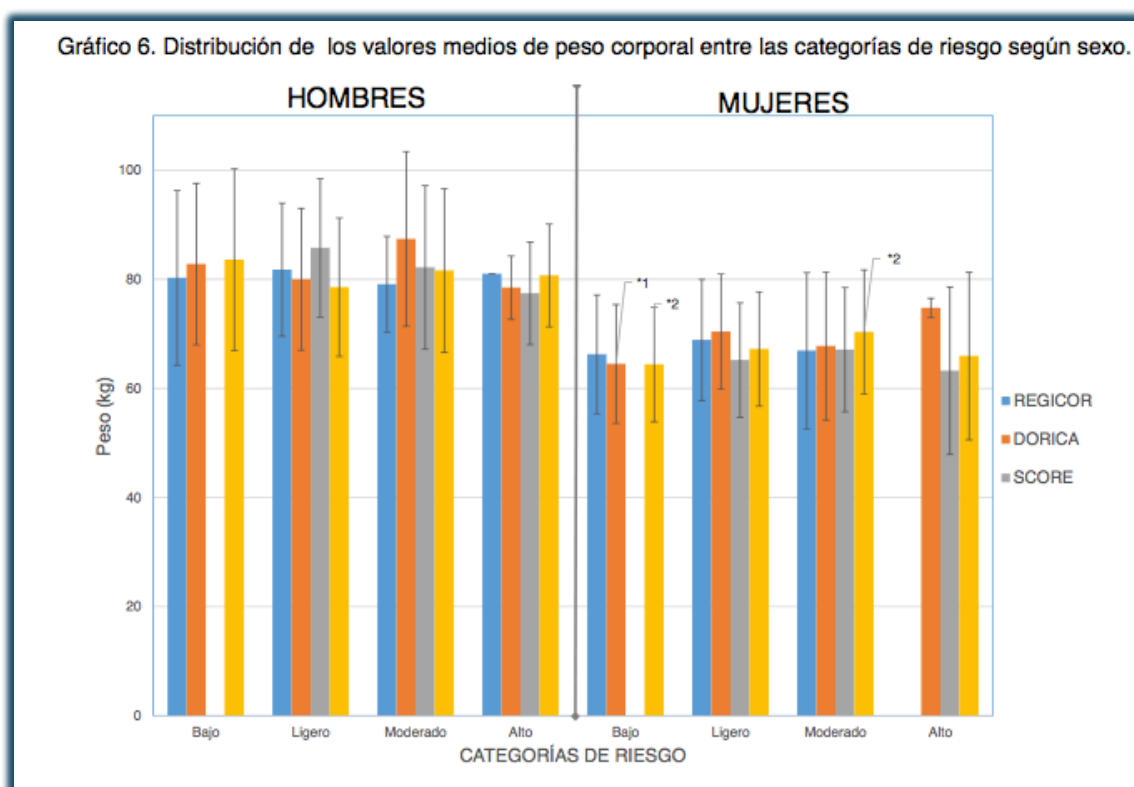
Curiosamente en la categoría FRAMINGHAM no se observaron diferencias entre las 2 primeras categorías, pero si entre las de riesgo ligero y moderado (*3, 6,7 kg, valor de p 0,00). No se encontraron diferencias en SCORE ni entre las categorías de riesgo más altas.

VI.7 Estratificación de los valores medios de peso corporal en función de género en las distintas categorías de riesgo.

Al estratificar por sexo (tabla 5) se puede apreciar una importante heterogeneidad del peso medio en todas las categorías de los 4 grupos con diferencias de casi 8 kg en varones y de 6 en mujeres entre las categorías de riesgo moderado (entre DORICA y REGICOR) solo encontrándose un discreto aumento de peso sugestivo de linealidad en las mujeres de la cohorte SCORE.

Tabla 5. Valores medios de peso corporal en las distintas categorías de riesgo según sexo.								
	HOMBRE				MUJER			
Funciones	Bajo	Ligero	Moderado	Alto	Bajo	Ligero	Moderado	Alto
REGICOR	80,25	81,75	79,07	81	66,24	68,87	66,9	
DORICA	82,78	79,99	87,4	78,46	64,48	70,4	67,75	74,75
SCORE		85,75	82,17	77,41	65,18	67,10	73,25	
FRAMINGHAM	83,58	78,55	81,61	80,7	64,38	67,21	70,34	65,92

Es importante destacar que los grupos de SCORE Y REGICOR no se clasificaron mujeres como de riesgo alto ni varones como de bajo riesgo en el primero. No obstante, a esta aparente heterogeneidad se hallaron diferencias significativas en el peso entre las categorías de bajo riesgo en DORICA (*1, 6 kg, p value 0,010) y entre las categorías de bajo y moderado en la cohorte de Framingham (*2) . (gráfico 6)

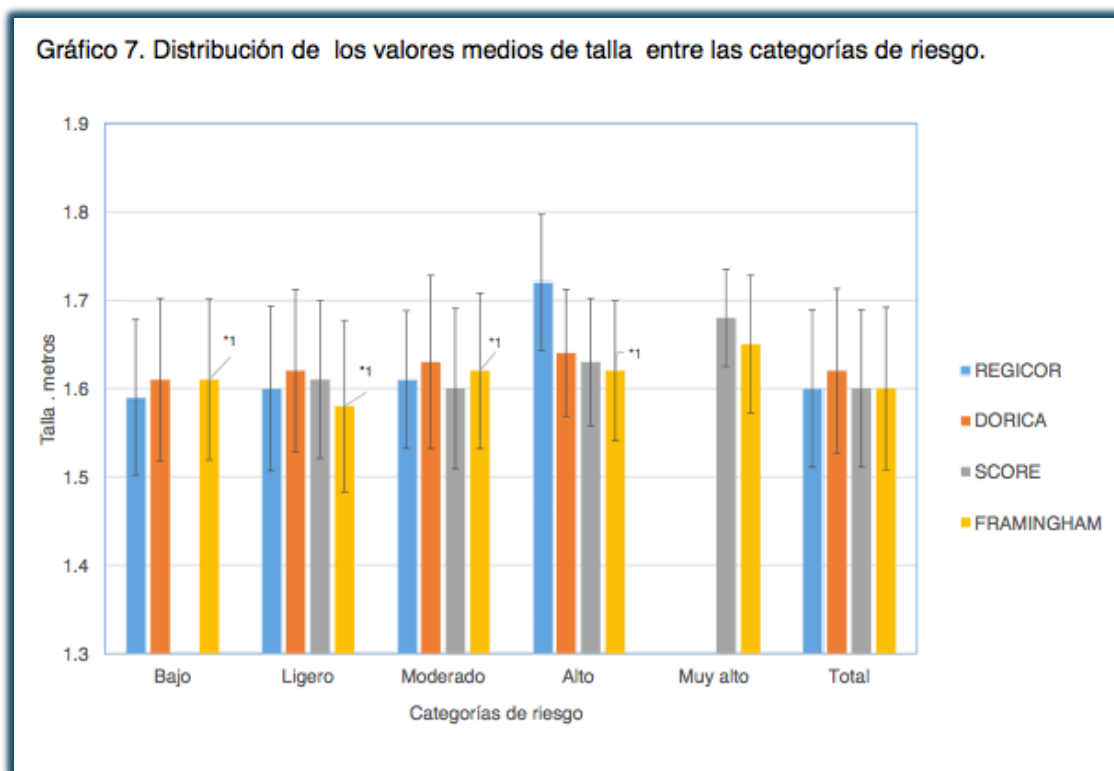


VI.8 Distribución de los valores medios de la estatura en las distintas categorías de riesgo

Con respecto a la talla se observó una importante homogeneidad de las medias entre las distintas categorías encontrando diferencias en torno a 2-3 cm entre cada una de las categorías excepto entre la de riesgo alto de DORICA y REGICOR, no obstante las medias totales de cada grupo fueron bastante similares incluso en los valores de desviación estándar (tabla 6).

Tabla 6. Valores medios de la talla en las distintas categorías de riesgo.					
FUNCIONES	Bajo	Ligero	Moderado	Alto	Muy alto
REGICOR	1,59	1,60	1,61	1,72	
DORICA	1,61	1,62	1,63	1,64	
SCORE		1,61	1,60	1,63	1,68
FRAMINGHAM	1,61	1,58	1,62	1,62	1,65

Únicamente se encontraron diferencias significativas entre las categorías de bajo y moderado riesgo del grupo FRAMINGHAM (gráfico 7) por el orden de 2-3 cm entre riesgo bajo y ligero (*1, valor de p 0,03)



VI.9 Estratificación de los valores medios de la estatura corporal en función de género en las distintas categorías de riesgo.

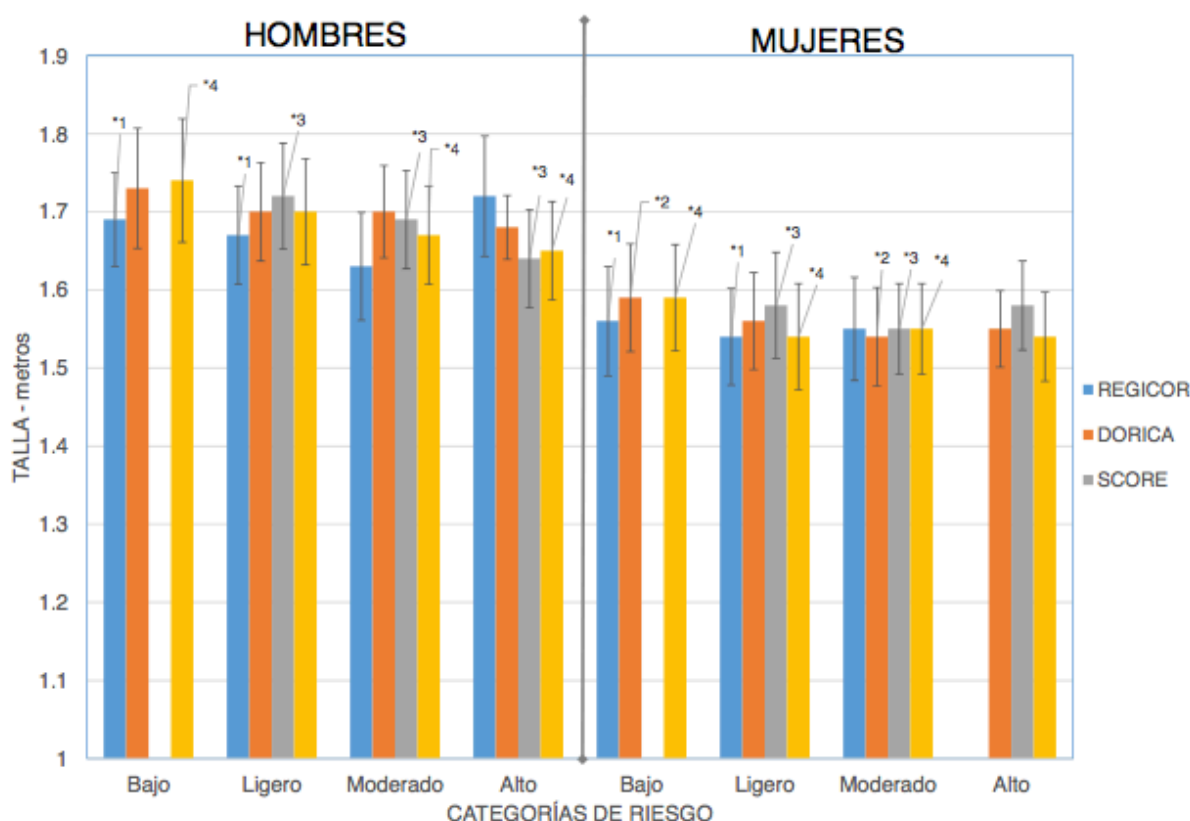
Al estratificar por sexo se encontró la misma homogeneidad general de las medias sin incrementos proporcionales entre categorías que sugieran una relación lineal entre la talla y el incremento del riesgo calculado (tabla 7).

Tabla 7. Distribución de los valores medios de talla en las distintas categorías de riesgo según sexo.

FUNCIONES	HOMBRE				MUJER			
	Bajo	Ligero	Moderado	Alto	Bajo	Ligero	Moderado	Alto
REGICOR	1,69	1,67	1,63	1,72	1,56	1,54	1,55	
DORICA	1,73	1,7	1,7	1,68	1,59	1,56	1,54	1,55
SCORE		1,72	1,69	1,64		1,58	1,55	1,58
FRAMINGHAM	1,74	1,7	1,67	1,65	1,59	1,54	1,55	1,54

En el caso de las mujeres se encontró una diferencia de estaturas que, aunque de pequeña cuantía (entre 2-4 cm) si alcanzó significación estadística; en los varones las diferencias oscilaron entre 4-8 cm (gráfico 8).

Gráfico 8. Distribución de los valores medios de talla entre las categorías de riesgo según sexo.



Se halló una diferencia de 2 cm en el grupo de mujeres entre las categorías de bajo y moderado en REGICOR (*1), de 4 cm en el DORICA (*2, bajo y moderado), de 3 cm en SCORE (*3, ligero y moderado) y finalmente de 3 cm en FRAMINGHAM (*4, bajo y ligero).

En los varones el comportamiento de la talla fue similar, aunque con diferencias discretamente mayores; en REGICOR 3 cm (entre bajo y moderado), en SCORE 4 cm (entre ligero y moderado) y de 4 cm en FRAMINGHAM (entre bajo y moderado). En los varones esta diferencia se multiplicaba por 2 al comparar las categorías de riesgo bajo con moderado.

VI.10 Impacto de la obesidad en la estratificación del riesgo.

Se realizó una regresión logística con la finalidad de valorar el impacto de los valores antropométricos sobre la estimación de riesgo para cada una de las funciones. En la tabla 8 se pueden observar los resultados para la función REGICOR; se halló que por cada unidad de IMC se incrementa en un 11,8% la probabilidad de subir de categoría de bajo riesgo a riesgo - ligero. El componente atribuido al peso para la re-clasificación alcanzó significación estadística para subir de bajo a ligero; la talla tampoco tuvo impacto sobre la re-estratificación.

Tabla 8. Resumen regresión logística con REGICOR para el peso y el IMC.						
Regicor_r2	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Bajo						
PesoKg	0,9733055	0,0131108	-2,01	0,045	0,9479451	0,9993445
IMC	1,118328	0,438061	2,86	0,004	1,035683	1,207568
Ligero						
PesoKg	0,976507	0,0213882	-1,09	0,278	0,935474	1,01934
IMC	1,141247	0,0751939	2,01	0,045	1,002988	1,298563
Combinado:						
Framingham-2	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
PesoKg	0,9747829	0,0124834	-1,99	0,046	0,9506204	0,9995595
IMC	1,120287	0,0423152	3,01	0,003	1,040346	1,206371

En el caso de FRAMINGHAM (tabla 9) tampoco fue posible encontrar significación estadística para el peso ni la talla. Con respecto al IMC se encontró que por cada unidad de IMC se incrementaba la probabilidad un 12% de ser pasar de bajo a riesgo ligero y un 8% de ligero a moderado. Para los subgrupos de alto y muy alto no se hallaron resultados significativos.

Tabla 9. Resumen regresión logística con Framingham para el IMC.						
Framingham-2	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Bajo						
IMC	1,129122	0,0320107	4,28	0	1,068093	1,193638
Ligero						
IMC	1,087187	0,0282101	3,22	0,001	1,033278	1,143907
Moderado						
IMC	1,042455	0,0383006	1,13	0,258	0,9700261	1,120292
Combinado:						
Framingham-2	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
IMC	1,093221	0,0221639	4,4	0	1,050633	1,137536

Los resultados de la regresión logística para SCORE se pueden apreciar en la tabla 10. En ella se puede apreciar un incremento del 8% en la probabilidad de ser re- clasificado de riesgo ligero a moderado por cada unidad de incremento de IMC, nuevamente el peso y la talla no alcanzaron significación estadística ni el IMC en las categorías de riesgo alto.

Tabla 10. Resumen regresión logística con SCORE para el IMC						
SCORE_R2	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Ligero						
IMC	1,089269	0,0332051	2,8	0,005	1,026094	1,156333
Moderado						
IMC	1,06085	0,0504292	1,24	0,214	0,9664752	1,16444
Combinado:						
SCORE_R2	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
IMC	1,081251	0,0288056	2,93	0,003	1,026242	1,139209

Finalmente, en la tabla 11 se puede apreciar el impacto del IMC en el sub-grupo de DORICA. Se halló una probabilidad de 10% de ser re-clasificado de bajo a ligero y de un 9% de pasar de ligero a moderado por cada unidad de incremento de IMC; igual que en los grupos anteriores el peso y la talla no alcanzaron significación estadística.

Tabla 11. Resumen regresión logística con DORICA para el IMC.						
DORICA_R2<4						
Ordered logistic regression		Number of obs		=	301	
		LR chi2 (7)		=	127,19	
		Prob > chi2		=	0	
		Pseudo R2		=	0,2082	
Log likelihood = -241.92972						
DORICA_R2		Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
IMC		0,1087462	0,0423086	2,57	0,01	0,0258249 0,1916714

DORICA_R2	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Bajo						
IMC	1,108682	0,034717	3,29	0,001	1,042684	1,178858
Ligero						
IMC	1,091301	0,0431749	2,21	0,027	1,009878	1,17929

Combinado:						
DORICA_R2	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
IMC	1,102416	0,0310794	3,46	0,001	1,043154	1,165045



DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN:

La creciente prevalencia de obesidad y estilos de vida poco cardio-saludables, sobre todo en países occidentales, ha favorecido en gran medida que las muertes por patología cardiovascular sean responsables del 45% de la mortalidad en Europa, especialmente en las mujeres entre las cuales una de cada dos morirá por esta causa.

Un exceso de adiposidad, especialmente la localizada a nivel abdominal, se ha asociado con un incremento del riesgo de muerte y de morbilidad secundaria a diversas entidades especialmente la enfermedad cardiovascular y algunos tipos de neoplasias. Ha sido muy complejo desde el punto de vista metodológico estudiar dicha fuerza de asociación lo cual ha llevado a resultados controvertidos por su reproducibilidad.

Entre los factores que más han sido criticados por su variabilidad metodológica destacan la medición o auto-asignación de los parámetros antropométricos, las categorías de distribución y los valores considerados “normales” y la elección del mejor para estimar la proporción de grasa corporal. Así también se ha resaltado la dificultad para controlar otras variables interdependientes que influyen en el riesgo tales como la diabetes, la dislipemia, hipertensión (consideradas clásicamente como consecuencias de la adiposidad) entre muchas otras que puede hacer poco comparables los resultados obtenidos.

Globalmente se ha encontrado que la probabilidad de padecer un evento cardiovascular se incrementa entre un 30-50% cuando el IMC se eleva sobre 27 kg/m² (RR de 1,5); el impacto que se ha hallado en nuestros resultados es más modesto (en torno al 10%). Si bien se ha descrito una asociación entre el peso, IMC y el riesgo cardiovascular, este no siempre ha demostrado un comportamiento lineal incrementándose de forma más significativa a partir de unos valores determinados (generalmente IMC > 30 kg/m²).

Hemos encontrado una correlación lineal débil, pero positiva entre estos

parámetros y el riesgo vascular estimado; dicha debilidad se debe a la ausencia de relación aparente entre el IMC y el peso con las categorías de mayor riesgo estimado según las 4 funciones estudiadas. Este hallazgo podría estar justificado por la pequeña proporción de individuos con riesgo vascular estimado muy alto (menor al 5% en estas categorías) no siendo posible alcanzar la potencia estadística necesaria para encontrar posibles diferencias.

Es llamativa la “pérdida de linealidad” entre el incremento del riesgo estimado y el IMC en las categorías más altas; este hecho puede deberse naturalmente a que la mayoría de las funciones de riesgo atribuyen más peso estadístico a otros factores de riesgo cardiovascular de acuerdo con los distintos coeficientes obtenidos con el modelo de regresión multivariante empleado.

El impacto de la asociación entre el incremento de riesgo estimado y el sobrepeso en las mujeres ha sido un resultado notable teniendo en cuenta que la mayoría de los eventos cardiovasculares en ellas se deben a enfermedad cerebrovascular; como se ha descrito previamente las funciones empleadas están diseñadas para estudiar fundamentalmente el riesgo de enfermedad arterial coronaria e insuficiencia cardíaca. La adiposidad ha demostrado ser el tercer factor de riesgo más importante para enfermedad cardiovascular general en las mujeres después de la edad y la hipertensión arterial en la cohorte de Framingham.(90)

Las diferencias en torno 2 kg de IMC encontradas entre las categorías de bajo riesgo estimado han sido suficientes para re-estratificar a estas pacientes de la categoría de menor riesgo a la inmediatamente superior (bajo o moderado en función de la escala empleada). Este fenómeno es compatible con lo hallado en el Nursing Health Study(39) en el cual se halló un incremento del riesgo relativo de muerte por todas las causas de entre 1,3 y 1,5 (p value 0,001) en el grupo de pacientes con IMC entre 27-28,9 kg/m²; la media de IMC en las categorías de riesgo ligero se encontraban dentro de esta categoría. En el caso de la función SCORE, la categoría de riesgo inmediatamente superior (moderado) presentó un IMC medio de 28,27 el cual también se ubica en este rango.

Se ha descrito también un incremento del riesgo de 265% de padecer enfermedad cardiovascular a los 14 años de seguimiento al comparar a las mujeres que han ganado menos de 5 kg en comparación con las que habían incrementado su peso corporal en más de 20 kg. Así mismo, un aumento de peso de entre 5-7,9 kg también se asoció con un riesgo mayor (25%) de sufrir patología cardiovascular. El impacto del aumento de peso sobre la morbilidad cardiovascular fue acorde con la magnitud de este, siendo especialmente mayor entre las mujeres jóvenes. (430% vs. 284% en menores de 45 años y mayores de 50 respectivamente. Inclusive se halló que el riesgo se duplicaba en las mujeres con peso en el límite superior de la normalidad /sobrepeso ($IMC > 23,3$ en este caso) Este hecho es congruente con el incremento de riesgo encontrado en nuestra serie, aunque en este caso ha sido más modesto (a pesar de la re-estratificación el riesgo estimado continúa siendo menor al 5%).

Se ha descrito además una asociación significativa tanto entre la incidencia de enfermedad cardiovascular como en la mortalidad y el IMC en ambos géneros, en torno a 4- 10%, aunque era menos consistente en la medida que aumentaba la complejidad del análisis multivariante.

En el caso de los varones se halló un incremento general de probabilidad de muerte por todas las causas de aproximadamente un 4% por cada unidad de IMC. pero que al ajustar por otras variables tales como hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia el riesgo atribuido a la obesidad, aunque se atenuaba, no desaparecía. De hecho, el riesgo global era similar al de mujeres con riesgo relativo de 1,03 tras ajustar por los 3 factores de riesgo mayores (tabaco, hipertensión y dislipemia), el mismo hallado en las mujeres. No obstante, en este género tanto la mortalidad como la morbimortalidad predominaban en aquellos con IMC muy elevados (por lo general mayor a 35) tal como han publicado los autores de las cohortes del USRT y Framingham respectivamente.

En nuestra serie no fue posible encontrar diferencias significativas entre el peso,

el IMC y el riesgo vascular estimado en los hombres. Esto probablemente se deba a 3 motivos fundamentales: en primer lugar la escasa proporción de obesos en la muestra estudiada en la cual la media de IMC en todas las categorías fue inferior a 30 kg/m² con límite superior de desviación estándar menor a 35, en segundo lugar al hecho de que la mayor incidencia de los eventos cardiovasculares se presentan en los pacientes con IMC > 30 kg/m² (en concordancia con lo hallado en la cohorte de Framingham y finalmente la menor proporción de varones en la muestra estudiada. Es importante recordar que en los varones ni el IMC ni el peso constituyen el mejor indicador de adiposidad debido a la mayor proporción de masa muscular en comparación con las mujeres.

Con base a varios estudios epidemiológicos se ha estudiado la asociación entre la estatura (102) y la mortalidad de origen cardiovascular, especialmente en mujeres. En la muestra estudiada no se encontraron diferencias significativas entre las distintas categorías de riesgo excepto en las obtenidas a través de la función de Framingham; en este caso las diferencias entre clase no guardaron una aparente relación lineal.

Al estratificar por género se encontró, tanto en hombres como en mujeres, una reducción de la estatura en torno a 3 cm en mujeres y de 4 cm en varones al comparar las 2 categorías de más bajo riesgo. Esto es muy relevante que ya como se ha descrito previamente la baja estatura (por mecanismos no del todo esclarecidos) se ha asociado con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares; de hecho, se ha llegado a estimar que el incremento de 1 desviación estándar sobre la media poblacional puede disminuir un 6% el riesgo muerte por patología vascular y en 7% la incidencia de este tipo de entidades.

En la muestra estudiada la desviación típica en ambas categorías superaba en la mayoría de las categorías los 6 cm en ambos sexos, sin embargo, la diferencia entre cada una de ellas era inferior a este umbral lo cual podría justificar el no haberse encontrado influencia de este parámetro en la re-estratificación al realizar la regresión logística; en las 4 funciones y en ambos sexos existe una disminución de la estatura entre las 2 categorías de bajo riesgo.

Entre las limitaciones de este trabajo de investigación cabe destacar la ausencia de personas en edades “extremas” lo cual impide la obtención de información en estos estratos, especialmente en los mayores de 65 años. Tal y como se comentó previamente, el impacto controvertido de la obesidad sobre el riesgo cardiovascular en la población geriátrica y la escasa cantidad de pacientes ancianos en la mayoría de los estudios previamente publicados no permitía realizar una aproximación estadísticamente razonable en este subgrupo.

Así mismo, y también debido a la escasa proporción de individuos con IMC / pesos muy altos, no se puede elaborar conclusiones sobre el impacto del riesgo en este grupo de pacientes. Es importante resaltar además que en España la prevalencia de la obesidad es mayor en los varones menos de 45 años y con mayor prevalencia de consumo de tabaco (4) por lo cual constituyen un grupo poblacional que podría beneficiarse en mayor medida de una intervención terapéutica, especialmente teniendo en cuenta su mayor expectativa de vida.

Es importante ajustar estos resultados por otras variables intervinientes es importante destacar que no se ha asociado directamente la obesidad con el riesgo si no con la estimación del mismo según distintas funciones; sería relevante realizar estudios prospectivos y de validación para estudiar la contribución real de la adiposidad al riesgo.

Sería esclarecedor estudiar la asociación de la adiposidad con el riesgo vascular estimado empleando parámetros antropométricos que midan de forma más específica la proporción de tejido adiposo tales como la impedanciometría, tomografía convencional o a través de técnicas radiológicas de absorción; especialmente en aquellos grupos en los cuales el IMC no parece correlacionarse bien con la cantidad de tejido adiposo (como pueden ser los ancianos y asiáticos). (81)

Globalmente, los resultados de este estudio sugieren que los parámetros antropométricos básicos, a pesar del modesto impacto estadístico hallado, tienen un

papel en la estimación cuantitativa del riesgo vascular a partir de las distintas funciones. Es de interés fundamental en la práctica clínica profundizar en el estudio de esta relación siendo relevante la realización de otros estudios con cohortes más grandes y análisis multivariantes más complejos de cara a obtener una visión más completa de riesgo vascular individual.

CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES:

- 1.- Hemos encontrado una correlación estadísticamente significativa entre el peso, el índice de masa corporal y el riesgo cardiovascular estimado calculado según las cuatro tablas de riesgo habitualmente empleadas en la práctica clínica: DORICA, Framingham, SCORE, REGICOR.
- 2.- Se halló una asociación estadísticamente significativa entre el IMC y las categorías de riesgo bajo-moderado cuando se emplean los diferentes instrumentos de cálculo.
- 3.- Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el peso y las categorías de riesgo bajo, ligero y moderado en las distintas funciones, pero no entre las de riesgo alto.
- 4.- Existe una clara influencia del género en la re-estratificación del riesgo vascular estimado por los parámetros antropométricos, que ha sido evidente en el grupo de las mujeres. Esto puede estar justificado fundamentalmente por la tendencia de las mujeres a presentar patología cardiovascular con IMC más bajos.
- 5.- No se encontró asociación significativa entre el IMC ningún parámetro antropométrico y el riesgo vascular estimado en los varones. Ello puede deberse a posibles sesgos de la muestra entre los cuales cabe destacar la ausencia relativa de participantes con IMC muy elevado, y la imposibilidad de ajustar por otras variables intervinientes con mayor impacto estadístico en los modelos empleados para las distintas funciones (como por ejemplo el consumo de tabaco el cual a su vez es más prevalente en este género)
- 6.- Se encontraron diferencias de 3 y 4 cm entre las categorías de riesgo más bajo estimado en mujeres y hombres respectivamente lo cual concuerda con la asociación inversa entre la estatura y el riesgo vascular ya descrita en la literatura sin embargo no se alcanzó significación estadística.

7.- Al estudiar el impacto del IMC en la estratificación del riesgo vascular estimado hemos encontrado que, globalmente, por cada unidad de IMC se incrementa en torno al 10% la probabilidad global de ser re estratificado de riesgo bajo a ligero y un 8% de riesgo ligero a moderado. No se encontraron diferencias en categorías de riesgo alto o muy alto.

8.- Tras estudió el efecto del peso en la estratificación del riesgo vascular estimado y se halló se ha encontrado que por cada unidad de peso se incrementa en torno al 9% la probabilidad global. de ser re estratificado de riesgo bajo a ligero, aunque no se posible demostrarlo e otras funciones ni en otras categorías de mayor riesgo.

9.- El no disponer de IMC significativamente elevados (la mayoría de los participantes de la muestra entraría en la categoría de sobrepeso) ha podido ser un factor limitante a la hora de alcanzar una significación estadística mayor.

10.- El tamaño de la muestra y la importante homogeneidad de la edad ha impedido estudiar el impacto de los parámetros antropométricos y el riesgo estimado en la población mayor de 65 años en la cual predominan las enfermedades cardiovasculares. Sería relevante realizar estudios dirigidos exclusivamente a este grupo de especial riesgo.



REFERENCIAS

IX. REFERENCIAS

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253.
2. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22(1):39-47.
3. Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, et al. Prevalence, geographic distribution and geographic variability of major cardiovascular risk factors in Spain. Pooled analysis of data from population-based epidemiological studies: the ERICE Study. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(10):1030-40.
4. Felix-Redondo FJ, Grau M, Baena-Diez JM, Degano IR, de Leon AC, Guembe MJ, et al. Prevalence of obesity and associated cardiovascular risk: the DARIOS study. *BMC Public Health*. 2013;13:542.
5. Seidell JC, Bjorntorp P, Sjostrom L, Kvist H, Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism*. 1990;39(9):897-901.
6. Eckel RH. Insulin resistance: an adaptation for weight maintenance. *Lancet*. 1992;340(8833):1452-3.
7. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
8. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007;115(5):e69-171.
9. Estadística INd. Defunciones según la causa de muerte. Años 2013. Notas de prensa. 2015.
10. Aranceta J, Perez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, et al. [Tables of coronary risk evaluation adapted to the Spanish population: the DORICA study]. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(18):686-91.
11. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197-209.
12. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med*. 2007;356(3):213-5.
13. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
14. Association WH. Obesity: Preventing and Managing the global epidemic. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2000.
15. Singh PN, Lindsted KD, Fraser GE. Body weight and mortality among adults who never smoked. *Am J Epidemiol*. 1999;150(11):1152-64.
16. Tuomilehto J, Salonen JT, Marti B, Jalkanen L, Puska P, Nissinen A, et al. Body weight and risk of myocardial infarction and death in the adult population of eastern Finland. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6599):623-7.
17. Comstock GW, Kendrick MA, Livesay VT. Subcutaneous fatness and mortality. *Am J Epidemiol*. 2008;168(7):778-93.
18. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2105-20.
19. Stevens J, Cai J, Juhaeri, Thun MJ, Williamson DF, Wood JL. Consequences of the use of different measures of effect to determine the impact of age on the association between obesity and mortality. *Am J Epidemiol*. 1999;150(4):399-407.
20. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med*. 1998;338(1):1-7.

21. Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. Series 1: programs and collection procedures. *Vital Health Stat 1*. 1994(32):1-407.
22. Janssen I, Mark AE. Elevated body mass index and mortality risk in the elderly. *Obes Rev*. 2007;8(1):41-59.
23. Mattila K, Haavisto M, Rajala S. Body mass index and mortality in the elderly. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6524):867-8.
24. Rajala SA, Kanto AJ, Haavisto MV, Kaarela RH, Koivunen MJ, Heikkinheimo RJ. Body weight and the three-year prognosis in very old people. *Int J Obes*. 1990;14(12):997-1003.
25. Kalmijn S, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Abbott RD. The association of body weight and anthropometry with mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(4):395-402.
26. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol*. 1991;1(3):263-76.
27. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA*. 1998;279(8):585-92.
28. Bender R, Trautner C, Spraul M, Berger M. Assessment of excess mortality in obesity. *Am J Epidemiol*. 1998;147(1):42-8.
29. Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B, Berglund G. A prospective study of adiposity and all-cause mortality: the Malmo Diet and Cancer Study. *Obes Res*. 2002;10(5):361-9.
30. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2005;293(15):1861-7.
31. Miller HW. Plan and operation of the health and nutrition examination survey. United states--1971-1973. *Vital Health Stat 1*. 1973(10a):1-46.
32. McDowell A, Engel A, Massey JT, Maurer K. Plan and operation of the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-1980. *Vital Health Stat 1*. 1981(15):1-144.
33. SERVICES USDOHAH. Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. Series 1: programs and collection procedures. *Vital Health Stat 1*. 1994(32):1-407.
34. Flegal KM, Williamson DF, Pamuk ER, Rosenberg HM. Estimating deaths attributable to obesity in the United States. *Am J Public Health*. 2004;94(9):1486-9.
35. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF. Methods of calculating deaths attributable to obesity. *Am J Epidemiol*. 2004;160(4):331-8.
36. Wienpahl J, Ragland DR, Sidney S. Body mass index and 15-year mortality in a cohort of black men and women. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(9):949-60.
37. Abdullah A, Amin FA, Stoelwinder J, Tanamas SK, Wolfe R, Barendregt J, et al. Estimating the risk of cardiovascular disease using an obese-years metric. *BMJ Open*. 2014;4(9):e005629.
38. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
39. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995;333(11):677-85.
40. Ringback Weitoft G, Eliasson M, Rosen M. Underweight, overweight and obesity as risk factors for mortality and hospitalization. *Scand J Public Health*. 2008;36(2):169-76.
41. Prospective Studies C, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
42. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
43. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly

- independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med*. 2007;167(16):1720-8.
44. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(8):634-8.
45. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83(1):356-62.
46. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P, Group CHDRP. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286(2):180-7.
47. Marrugat J, Subirana I, Comin E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61(1):40-7.
48. Comin E, Solanas P, Cabezas C, Subirana I, Ramos R, Gene-Badia J, et al. [Estimating cardiovascular risk in Spain using different algorithms]. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(7):693-702.
49. Bray GA. Clinical evaluation of the obese patient. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 1999;13(1):71-92.
50. Bray GA, Ryan DH. Clinical evaluation of the overweight patient. *Endocrine*. 2000;13(2):167-86.
51. Pi-Sunyer FX. Weight loss and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(10):1451-2.
52. Perticone F, Ceravolo R, Candigliota M, Ventura G, Iacopino S, Sinopoli F, et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes*. 2001;50(1):159-65.
53. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1996;97(11):2601-10.
54. Tack CJ, Ong MK, Lutterman JA, Smits P. Insulin-induced vasodilatation and endothelial function in obesity/insulin resistance. Effects of troglitazone. *Diabetologia*. 1998;41(5):569-76.
55. Vigili de Kreutzenberg S, Kiwanuka E, Tiengo A, Avogaro A. Visceral obesity is characterized by impaired nitric oxide-independent vasodilation. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1210-5.
56. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest*. 1997;100(5):1230-9.
57. Egan BM, Lu G, Greene EL. Vascular effects of non-esterified fatty acids: implications for the cardiovascular risk factor cluster. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1999;60(5-6):411-20.
58. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257(1):79-83.
59. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7(8):941-6.
60. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*. 2002;277(29):25863-6.
61. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;892:146-54.

62. Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T, et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3236-40.
63. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia.* 2003;46(4):459-69.
64. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem.* 2002;277(40):37487-91.
65. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409(6818):307-12.
66. Kimura K, Tsuda K, Baba A, Kawabe T, Boh-oka S, Iyata M, et al. Involvement of nitric oxide in endothelium-dependent arterial relaxation by leptin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;273(2):745-9.
67. Lembo G, Vecchione C, Fratta L, Marino G, Trimarco V, d'Amati G, et al. Leptin induces direct vasodilation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes.* 2000;49(2):293-7.
68. Vecchione C, Maffei A, Colella S, Aretini A, Poulet R, Frati G, et al. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway. *Diabetes.* 2002;51(1):168-73.
69. Tune JD, Considine RV. Effects of leptin on cardiovascular physiology. *J Am Soc Hypertens.* 2007;1(4):231-41.
70. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334(5):292-5.
71. He Z, Opland DM, Way KJ, Ueki K, Bodyak N, Kang PM, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression and vascularization in the myocardium by insulin receptor and PI3K/Akt pathways in insulin resistance and ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(4):787-93.
72. Jiang ZY, He Z, King BL, Kuroki T, Opland DM, Suzuma K, et al. Characterization of multiple signaling pathways of insulin in the regulation of vascular endothelial growth factor expression in vascular cells and angiogenesis. *J Biol Chem.* 2003;278(34):31964-71.
73. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition.* 2001;17(11-12):953-66.
74. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation.* 2002;105(7):804-9.
75. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259(5091):87-91.
76. Sewter CP, Digby JE, Blows F, Prins J, O'Rahilly S. Regulation of tumour necrosis factor- α release from human adipose tissue in vitro. *J Endocrinol.* 1999;163(1):33-8.
77. Zinman B, Hanley AJ, Harris SB, Kwan J, Fantus IG. Circulating tumor necrosis factor- α concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):272-8.
78. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2409-15.
79. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2111-9.
80. Romero-Corral A, Sierra-Johnson J, Lopez-Jimenez F, Thomas RJ, Singh P, Hoffmann M, et al. Relationships between leptin and C-reactive protein with cardiovascular disease in the adult general population. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(7):418-25.
81. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1995;854:1-452.

82. Khosla T, Lowe CR. Indices of obesity derived from body weight and height. *Br J Prev Soc Med.* 1967;21(3):122-8.
83. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr.* 1991;65(2):105-14.
84. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ.* 1995;311(6998):158-61.
85. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421.
86. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73(7):460-8.
87. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Despres JP. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(5):685-93.
88. Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, Stokes J, 3rd, Kagan A, Gordon T. Some factors associated with the development of coronary heart disease: six years' follow-up experience in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health.* 1959;49:1349-56.
89. Kannel WB, LeBauer EJ, Dawber TR, McNamara PM. Relation of body weight to development of coronary heart disease. The Framingham study. *Circulation.* 1967;35(4):734-44.
90. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983;67(5):968-77.
91. Pokharel Y, Sun W, Virani SS, Nambi V, Hoogeveen RC, Chang PP, et al. Myocardial Injury, Obesity, and the Obesity Paradox: The ARIC Study. *JACC Heart Fail.* 2016.
92. Kenchiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(5):305-13.
93. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2985-3023.
94. Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP, Hughes GH, Hulley SB, Jacobs DR, Jr., et al. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(11):1105-16.
95. Burke GL, Jacobs DR, Jr., Sprafka JM, Savage PJ, Sidney S, Wagenknecht LE. Obesity and overweight in young adults: the CARDIA study. *Prev Med.* 1990;19(4):476-88.
96. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Brindle P. Performance of the QRISK cardiovascular risk prediction algorithm in an independent UK sample of patients from general practice: a validation study. *Heart.* 2008;94(1):34-9.
97. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ.* 2008;336(7659):1475-82.
98. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Brindle P. Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using QResearch database. *BMJ.* 2010;341:c6624.
99. Masson W, Lobo M, Huerin M, Molinero G, Manente D, Pangaro M, et al. Cardiovascular risk stratification in overweight or obese patients in primary prevention. Implications for use of statins. *Endocrinol Nutr.* 2015;62(2):83-90.
100. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic

- cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2889-934.
101. Gertler MM, Garn SM, White PD. Young candidates for coronary heart disease. *J Am Med Assoc*. 1951;147(7):621-5.
102. Paajanen TA, Oksala NK, Kuukasjarvi P, Karhunen PJ. Short stature is associated with coronary heart disease: a systematic review of the literature and a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(14):1802-9.
103. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, Eriksson J, Puska P. Relation of adult height to cause-specific and total mortality: a prospective follow-up study of 31,199 middle-aged men and women in Finland. *Am J Epidemiol*. 2000;151(11):1112-20.
104. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Body height, cardiovascular risk factors, and risk of stroke in middle-aged men and women. A 14-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996;94(11):2877-82.
105. Koch D. Waaler revisited: The anthropometrics of mortality. *Econ Hum Biol*. 2011;9(1):106-17.
106. Emerging Risk Factors C. Adult height and the risk of cause-specific death and vascular morbidity in 1 million people: individual participant meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2012;41(5):1419-33.
107. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Adult height, stroke, and coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 1998;148(11):1069-76.
108. Langenberg C, Shipley MJ, Batty GD, Marmot MG. Adult socioeconomic position and the association between height and coronary heart disease mortality: findings from 33 years of follow-up in the Whitehall Study. *Am J Public Health*. 2005;95(4):628-32.
109. Davey Smith G, Hart C, Upton M, Hole D, Gillis C, Watt G, et al. Height and risk of death among men and women: aetiological implications of associations with cardiorespiratory disease and cancer mortality. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54(2):97-103.
110. Nelson CP, Hamby SE, Saleheen D, Hopewell JC, Zeng L, Assimes TL, et al. Genetically determined height and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1608-18.
111. Page LB, Damon A, Moellering RC, Jr. Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies. *Circulation*. 1974;49(6):1132-46.
112. Lindeberg S, Nilsson-Ehle P, Terent A, Vessby B, Schersten B. Cardiovascular risk factors in a Melanesian population apparently free from stroke and ischaemic heart disease: the Kitava study. *J Intern Med*. 1994;236(3):331-40.
113. Lindeberg S, Lundh B. Apparent absence of stroke and ischaemic heart disease in a traditional Melanesian island: a clinical study in Kitava. *J Intern Med*. 1993;233(3):269-75.
114. Lee CM, Barzi F, Woodward M, Batty GD, Giles GG, Wong JW, et al. Adult height and the risks of cardiovascular disease and major causes of death in the Asia-Pacific region: 21,000 deaths in 510,000 men and women. *Int J Epidemiol*. 2009;38(4):1060-71.
115. McCarron P, Greenwood R, Ebrahim S, Elwood P, Smith GD. Adult height is inversely associated with ischaemic stroke. The Caerphilly and Speedwell collaborative studies. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54(3):239-40.
116. Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol*. 2005;162(10):975-82.
117. McCarron P, Okasha M, McEwen J, Smith GD. Height in young adulthood and risk of death from cardiorespiratory disease: a prospective study of male former students of Glasgow University, Scotland. *Am J Epidemiol*. 2002;155(8):683-7.
118. Parker DR, Lapane KL, Lasater TM, Carleton RA. Short stature and cardiovascular disease among men and women from two southeastern New England communities. *Int J Epidemiol*. 1998;27(6):970-5.
119. Hozawa A, Murakami Y, Okamura T, Kadowaki T, Nakamura K, Hayakawa T, et al. Relation of adult height with stroke mortality in Japan: NIPPON DATA80. *Stroke*. 2007;38(1):22-6.

120. Rich-Edwards JW, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. Height and the risk of cardiovascular disease in women. *Am J Epidemiol*. 1995;142(9):909-17.
121. Liao Y, McGee DL, Cao G, Cooper RS. Short stature and risk of mortality and cardiovascular disease: negative findings from the NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(3):678-82.
122. Kannam JP, Levy D, Larson M, Wilson PW. Short stature and risk for mortality and cardiovascular disease events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;90(5):2241-7.
123. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ*. 2001;323(7304):75-81.
124. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
125. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
126. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.